



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

# Modelo Basado en Agentes para la evaluación de estrategias de control del Zika

Nelson Andrés Castañeda Arias

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería eléctrica y electrónica  
Bogotá D.C., Colombia  
2017

# Modelo Basado en Agentes para la evaluación de estrategias de control del Zika

Nelson Andrés Castañeda Arias

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:  
**Magister en Ingeniería - Automatización Industrial**

Director:  
Ph.D. Hernando Díaz Morales

Línea de Investigación:  
Modelamiento de sistemas biológicos - Epidemiología

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica  
Bogotá D.C., Colombia  
2017

“Los quirófanos, las grandes cirugías, las técnicas de diagnóstico más sofisticadas (a las que solo tienen acceso unas pocas personas) los especialistas de cualquier índole o los mismos antibióticos -por maravillosos que fueran- salvan menos vidas que el agua limpia”

Héctor Abad Gómez

# Agradecimientos

Agradezco infinitamente a Guido por su incansable apoyo y asesoría en el desarrollo de los algoritmos, y en general su ayuda para llevar a feliz término esta investigación.

Al profesor Hernando por su guía e incondicional apoyo.

Y a todos aquellos que pudieron contribuir directa o indirectamente en el desarrollo de esta investigación... gracias!

El presente trabajo compila el diseño, implementación y resultados de un modelo basado en agentes para representar la dinámica epidemiológica de la enfermedad por virus del Zika incluyendo la predicción de eventos neurológicos en personas infectadas. Se analizaron diversas fuentes de información tales como SIVIGILA (Sistema Nacional de Vigilancia Rutinaria) del Instituto Nacional de salud, estadísticas vitales, información y proyecciones de tipo demográfico del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) y algunos estudios realizados por universidades e investigadores en general. Se obtuvieron las probabilidades de ocurrencia de los diversos eventos y su relación con información demográfica (sexo, edad, etc.). El modelo fue calibrado, ajustado y validado con información disponible del brote de la enfermedad en Riohacha capital del departamento de La Guajira. Por último, se realizaron diversas campañas de vacunación para encontrar el mejor resultado desde el punto de vista de la prevención de casos, poniendo especial énfasis en la prevención de casos de microcefalia.

**Palabras clave:** Modelo Basado en Agentes, Zika, Desórdenes Neurológicos, Microcefalia, Vacunación, FRED.

## Abstract

This work recap the design, development and results an Agent-Based model to represent the zika virus disease epidemiological dynamics, including a prediction of neurological events in persons infected. To the development was used data available in different national institutes such Health National Institute (INS), Statistics National Administrative Department (DANE) and some research by universities and researchers. We obtained the occurrence probabilities to the various events and their relation with demographic information (sex, age, etc.). The model was calibrated, adjusted and validated with the available information of the outbreak of the disease in Riohacha capital of the department of La Guajira. Finally, several vaccination campaigns were carried out to find the best outcome to prevent cases, with special emphasis on the prevention of cases of microcephaly.

**Keywords:** Agent-Based Model, Zika virus, Neurological disorders, microcephaly, vaccination, FRED

# Contenido

<b>Agradecimientos</b>	<b>IV</b>
<b>Resumen</b>	<b>v</b>
<b>1 Introducción</b>	<b>2</b>
1.1 Justificación . . . . .	5
1.2 Objetivos de la investigación . . . . .	6
1.2.1 Objetivo general . . . . .	6
1.2.2 Objetivos específicos . . . . .	6
1.3 Alcances y limitaciones . . . . .	6
<b>2 Marco Conceptual</b>	<b>7</b>
2.1 Epidemiología . . . . .	7
2.2 Enfermedades transmisibles . . . . .	8
2.3 Enfermedades transmitidas por vectores . . . . .	8
2.3.1 Zika . . . . .	9
2.3.2 Como se transmite el Zika . . . . .	10
2.3.3 Desórdenes Neurológicos asociados al virus del Zika . . . . .	11
2.4 Modelos . . . . .	13
2.4.1 Modelos en Epidemiología . . . . .	13
2.4.2 Modelos Determinísticos en Epidemiología . . . . .	14
2.4.3 Modelos Estocásticos en Epidemiología . . . . .	17
2.4.4 Modelos Basados en Agentes . . . . .	18
<b>3 Desarrollo</b>	<b>20</b>
3.1 FRED . . . . .	20
3.2 Población sintética . . . . .	22
3.3 Desarrollo del modelo . . . . .	23
3.3.1 Modelo de embarazos . . . . .	23
3.3.2 Construcción del modelo estocástico . . . . .	30
3.3.3 Modificaciones al programa FRED original . . . . .	37
3.3.4 Calibración del Modelo . . . . .	38

Contenido	1
<b>4 Resultados</b>	<b>44</b>
4.1 Validación del Modelo . . . . .	44
4.2 Vacunación . . . . .	46
4.2.1 Escenario de Vacunación simultánea . . . . .	46
4.2.2 Escenario de Vacunación previa . . . . .	52
4.2.3 Escenario de Vacunación por género . . . . .	57
<b>5 Análisis de Resultados</b>	<b>70</b>
5.1 Vacunación Simultánea . . . . .	70
5.2 Vacunación Previa . . . . .	72
5.3 Comparación de los escenarios . . . . .	73
<b>6 Conclusiones y Trabajo Futuro</b>	<b>79</b>
6.1 Conclusiones . . . . .	79
6.2 Trabajo Futuro . . . . .	80
<b>Lista de Tablas</b>	<b>81</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>81</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>84</b>

# 1 Introducción

Las epidemias suelen preocupar de mayor manera a los entes gubernamentales de salud pública, debido a su rápida propagación. Dentro de esta se encuentran las que son transmitidas por mosquitos, y aunque no son las más temidas, si requieren de gran cuidado y atención de las entidades de salud debido a la presencia de mosquitos en el desarrollo natural de la vida humana, en especial en climas tropicales como el nuestro [70, 66] De las enfermedades de estas transmitidas por mosquitos, tal vez la que más tenemos en nuestra conciencia colectiva es el dengue. Sólo el año pasado se reportaron más de 35000 casos de contagios de alguna de las variedades del Dengue en el territorio nacional [22].

Dentro de las enfermedades que son transmitidas por mosquitos, se encuentran el dengue, la fiebre amarilla, el chikunguña y recientemente el zika.

Esta última, contrario a lo que se piensa no es nueva, el primer reporte de la aparición de esta enfermedad se puede remontar al año de 1947 en el busque de Zika – Uganda (de donde se deriva su nombre) y desde entonces se ha tenido conocimiento de varios brotes de la enfermedad en diferentes países de África.[38] El temor que le tenemos al Zika no es infundado; porque, si bien la mayor parte de los casos son asintomáticos, existe una conexión entre la enfermedad y una condición llamada microcefalia[21], que consiste esencialmente en un pobre crecimiento del cráneo que se conoce como perímetro craneal y en al rededor de un 90 % de los casos esto implica cierto nivel de retraso mental[60]. En otros casos el contagio del Zika se relaciona con el síndrome de Guillain-Barre, al igual que en otros virus propagados por mosquitos [16].

El síndrome de Guillain-Barre es una de las mayores amenazas a la salud pública asociadas al brote de Zika que se ha producido en las américas, sin embargo el riesgo de desarrollar el síndrome es muy bajo, alrededor de 24 por cada 1000 contagios de Zika. Por otra parte, las consecuencias cognitivas y de incapacidades asociadas, pueden tener un mayor porcentaje, los estudios para determinar estas consecuencias aún están en etapa de desarrollo [17].

Los huéspedes naturales de la enfermedad son primates menores, y aunque es difícil rastrear la epidemia hasta su principal huésped antes del brote, puede ser el Mono Rhesus el principal candidato[68]. La picadura de un mosquito puede transmitir la enfermedad entre individuos de una misma especie y entre especies según se ha visto.

El virus del Zika es una enfermedad principalmente transmitida por vectores; sin embargo existen evidencias de que su transmisión no solo se debe a la picadura del mosquito, hay

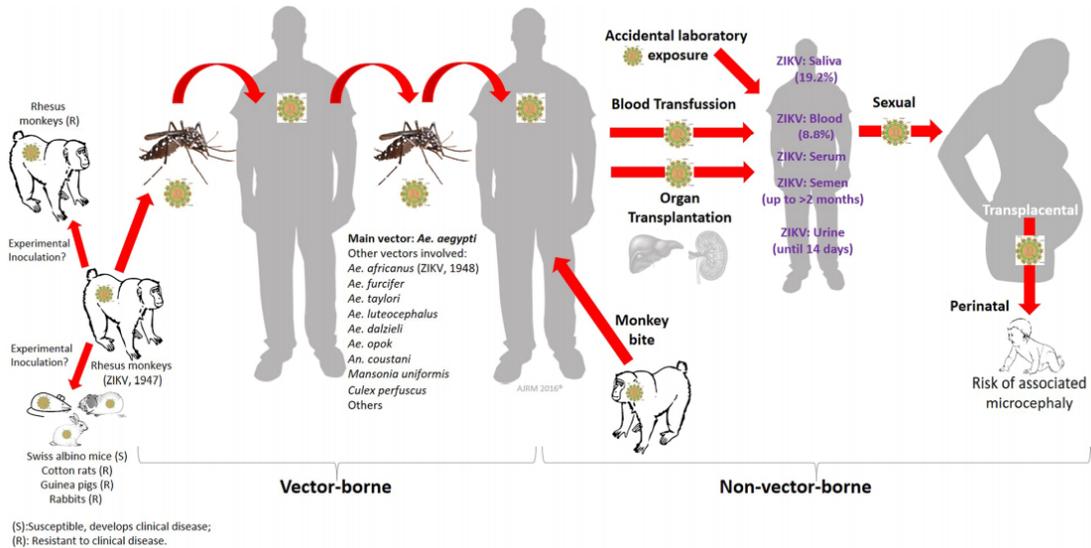


Figura 1-1: Dinámica de propagación del Zika [69]

evidencias de otras formas de contagio entre humanos. Transfusiones de sangre y trasplante de órganos y contagio de madre gestante a hijo nacido (transmisión transplacentaria) [31] son quizás las más importantes, aunque existen casos en los cuales se ha involucrado la actividad sexual con el contagio de la enfermedad [24, 58], estos casos representan un muy bajo porcentaje de contagios, de no ser así se presentarían más casos de Zika en poblaciones en donde no se encuentra una población significativa del mosquito. En Figura 1-1 se puede observar la dinámica de propagación de la enfermedad.

La especie *Aedes aegypti* es la principal responsable de la transmisión de gran variedad de enfermedades tanto a humanos como a otras especies animales. Por la picadura de este mosquito en particular se puede transmitir, el dengue, el Chikunguña la fiebre amarilla y el nuevo y temido Zika [59, 11].

Debido a su importancia en la transmisión de estas enfermedades, que pueden llegar a ser mortales, y a la capacidad de reproducirse y crecer en laboratorios el mosquito *aedes aegypti* ha sido ampliamente estudiado [7]. Derivados de estos estudios, y para mejorar nuestra comprensión del comportamiento del mosquito, se han propuesto diversos modelos a partir de ecuaciones diferenciales [27, 26].

Se están adelantando en el mundo vacunas y estrategias para el tratamiento de estas enfermedades. Aunque valiosas y sumamente necesarias, se puede tener un mayor impacto en la salud pública la aplicación asertiva de estrategias de prevención y mitigación del riesgo de contagio [3]. Una de las estrategias que pudiera ser de las más fuertes y efectivas en el momento de aplicar dichas estrategias son los simuladores. Estos mecanismos permiten diseñar

y evaluar estrategias para el control o bien la erradicación total del mosquito transmisor de la enfermedad [67]. El real valor de estas simulaciones está en su habilidad de predecir el comportamiento de una población, sus interacciones y observar la forma en la que se propaga una enfermedad; asimismo debe ser capaz de recrear escenarios diferentes de los cuales se han utilizado para su construcción, de esta manera se pueden probar diversas tácticas para el control y mitigación de una epidemia.

De estos modelos podemos decir varias cosas, precisión, facilidad de uso, robustez, capacidad predictiva. Su capacidad predictiva y la precisión de los datos suministrados, que pueden ser los elementos con mayor importancia al momento de proponer el modelo, dependen en gran medida de las técnicas con las que se haya desarrollado el mismo. El método tradicional y que se ha usado en la mayoría de escenarios, no necesariamente biológicos, es el uso de ecuaciones diferenciales. Una manera más efectiva de realizar estos modelos es mediante el uso de recursos computacionales, que optimizan el desarrollo del modelo y permiten realizar cálculos más complejos en menor cantidad de tiempo, lo que permite que el modelo pueda representar de manera más fiel el fenómeno que se desea reproducir. Por otro lado, el desarrollo de modelos basados en ecuaciones diferenciales presumen los procesos como homogéneos y simplifican las interacciones que existen en la dinámica de propagación de la enfermedad[65].

Dentro de los modelos computacionales se pueden destacar los modelos basados en agentes (ABM por sus siglas en inglés). Estos modelos, aunque más costosos tanto en requerimientos de máquina como en tiempo para el modelador, permiten establecer características heterogéneas en los individuos lo que supone una mejor aproximación de la dinámica a modelar.[65]. Lo primero que debemos decir es que un agente puede ser cualquier cosa que el modelador considere que puede ser un agente; en muchas ocasiones, y esto pudiera considerarse como una regla aunque no lo sea, los agentes se determinan por una serie de características: que sea un elemento diferenciable, con capacidad de toma de decisiones y que lo gobierne una serie de reglas para el medio en donde se encuentra, puede tener memoria y otra serie de reglas que le permita modificar las reglas de comportamiento en el medio [40].

Por fortuna se han realizado ya varios modelos para las diferentes variedades del dengue, y se puede decir que el tema se está estudiando con bastante fuerza. Dada la reciente aparición del virus del Zika en las américas, no se han desarrollado tantos modelos. Y esta es la principal motivación para realizar esta investigación, poder contribuir a la prevención y mitigación del riesgo de contagio y expansión de la enfermedad en las poblaciones costeras colombianas.

Se propone el desarrollo de un modelo basado en agentes que se alimente de información demográfica, geográfica y demás datos que permitan desarrollar un modelo capaz de recrear escenarios diversos para la prueba y evaluación de estrategias para el control de enfermedades.

Los ABM requieren de una población sintética para poder realizar su función, esta se construye a partir la información demográfica, geográfica y estadísticas que permitan establecer reglas de conducta en una población determinada, igualmente requiere datos estadísticos sobre cantidad y tipo de población, edad, cantidad de colegios, casas y lugares de trabajo. Para mejorar la eficiencia de estos modelos es necesario además alimentarlo con información de las condiciones climáticas de la zona de estudio; esto para el caso del virus del Zika es de gran importancia debido a la relación que existe entre la cantidad de precipitación y el desarrollo del mosquito y la prevalencia del virus del zika [35].

## 1.1. Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud, cerca de 2500 millones de personas están en riesgo de contraer algún tipo de dengue; y este es solo uno de los diversos virus que se pueden transmitir por vectores. Las principales enfermedades que se encuentran en esta categoría son: el Dengue, la fiebre amarilla, el chikunguña y recientemente el Zika.

Las consecuencias sociales, políticas y económicas debidas a las epidemias y en general cualquier brote de enfermedad que pueda afectar la salud pública de buena manera, son bastante altas; no solo por la cantidad de recursos que se deben emplear para sanear a una población, sino también por las consecuencias que estas pueden dejar en los individuos infectados, sus familias y poblaciones en donde habitan. Los costos, de toda índole, pueden verse susceptiblemente reducidos si se prestara más atención a los programas de prevención, vacunación y control de enfermedades.

Dentro de las estrategias preventivas resalta la de los modelos para estas enfermedades, ya que permiten, no solo conocer su dinámica de propagación, sino que también permiten probar estrategias y programas para la mitigación del riesgo y el control de enfermedades. Debido a la reciente aparición del brote en las Américas, no se cuenta con un modelo capaz de recrear la dinámica de propagación del Zika en las condiciones geográficas, demográficas y demás condiciones que se presentan en Colombia.

Esta enfermedad representa un alto riesgo debido a las consecuencias que esta deja en las personas infectadas, principalmente a los desórdenes cognitivos como el síndrome de *Guillian-Barré* y *microcefalia* y la posibilidad de transmisión de estas en madres gestantes.

---

## 1.2. Objetivos de la investigación

### 1.2.1. Objetivo general

Construir un modelo basado en agentes que represente la dinámica de propagación vectorial del Zika<sup>1</sup> en una población del caribe Colombiano, utilizando información demográfica y geográfica.

### 1.2.2. Objetivos específicos

1. Construir y validar la población sintética con información geográfica y demográfica que reposa en el DANE y en los entes gubernamentales
2. Implementar la dinámica de transmisión del Zika en un programa destinado a realizar modelos basados en agentes
3. Parametrizar el modelo con las condiciones específicas del territorio
4. Analizar el efecto de la aplicación de políticas públicas a nivel local

## 1.3. Alcances y limitaciones

Como se ha expuesto anteriormente, y se justificará en el marco conceptual, el contagio por vías distintas a la transmisión vectorial es considerablemente bajo, por tanto sólo se tuvo en cuenta la transmisión por vectores en el desarrollo del modelo.

El modelo está diseñado para las condiciones de Riohacha - La Guajira debido a la disponibilidad de información y de recursos tecnológicos para el desarrollo computacional del modelo.

Debido a los recientes hallazgos en torno a la relación existente entre diversos desórdenes neurológicos y el contagio del virus, se realizó énfasis en encontrar un modelo que pudiera predecir la ocurrencia de los casos aún cuando no estaba propuesto como objetivo de la investigación.

---

<sup>1</sup>Otras dinámicas de propagación diferentes a la picadura del mosquito son relativamente bajas

## 2 Marco Conceptual

### 2.1. Epidemiología

Según la organización mundial de la salud (OMS) la epidemiología puede entenderse como el estudio de la distribución de una enfermedad en una población y los factores que determinan esta distribución, estos últimos son muy variados, se destacan la densidad poblacional, las condiciones climáticas del área de estudio, las condiciones socio-económicas, entre otras. La epidemiología resulta de vital importancia para el entendimiento de las dinámicas que posee una enfermedad, las formas de transmisión y la eficiencia de cada una, las condiciones en las cuales la enfermedad se propaga de mejor manera, los factores de riesgo, en fin, las características de una enfermedad y su distribución en una población, y esto cobra especial sentido cuando esta información es utilizada para el desarrollo y evaluación de políticas públicas de salud, tales como programas de prevención, campañas de vacunación en caso de existir una, u otras formas de control orientadas a la reducción o eliminación del medio de propagación. [34]

La epidemiología, como ciencia esencialmente práctica, tiene diversos usos o aplicaciones muy específicas y que varían según el fin y el tipo de estudio que se está realizando. Diversos autores han segregado de distintas formas estas aplicaciones, pero en general se pueden clasificar en varios grupos. El primero trata sobre el entendimiento de la enfermedad, describe el comportamiento y la distribución de la misma en una población, otro grupo estudia las causas de la enfermedad, los determinantes, relaciones causales, y define porqué una enfermedad se comporta de cierta manera en una determinada población. Un tercer grupo trata además del entendimiento de la enfermedad y su comportamiento, busca la evaluación de políticas, estrategias y acciones para lograr la disminución, y/o en la medida de lo posible, la erradicación de la enfermedad. Otros grupos tienen una finalidad más académica y pedagógica, como el desarrollo de la historia natural de una enfermedad, la sintomatología y demás características que puedan ayudar a describir una enfermedad [33, 5].

Según lo anterior es claro que no todos los estudios que se realizan sobre una enfermedad (epidemia) tienen el mismo fin o son realizados de la misma manera. Uno de los usos que cobra singular importancia es aquel que busca evaluar políticas públicas y en general estrategias para el control de una enfermedad. Para esto se han desarrollado diversos métodos y herramientas, entre las cuales se destacan los modelos matemáticos. Estos representan la dinámica de propagación y facilitan, no solo su entendimiento, sino también como puede

afectar su crecimiento o desarrollo la aplicación de alguna estrategia de control [34].

## 2.2. Enfermedades transmisibles

Para comenzar, se puede definir una enfermedad como cualquier condición que pueda afectar o alterar la salud de una persona. Ahora bien, definir salud puede resultar un poco más difícil. La OMS en su asamblea fundacional, celebrada el 7 de abril de 1948 la definió como "Un estado de completo bienestar físico, psíquico y social y no solamente la ausencia de enfermedad". Por tanto la salud es el resultado de una serie de elementos, condiciones e interacciones de un sujeto con su entorno. Para este caso, se definirá una enfermedad como una condición que afecta el bienestar físico de una persona y está asociado con algún tipo de malestar somático y con esto, afectará el resto de sus condiciones de bienestar.

Una enfermedad transmisible es entonces, toda aquella que pueda ser causada por agentes portadores de la misma y que sean infecciosos. Los medios de transmisión son muy variados y dependerán específicamente de la naturaleza de la enfermedad, puede ser directamente desde una persona enferma que sea infecciosa, por intercambio de fluidos o por simple contacto. Otras enfermedades son transmitidas por organismos vivos conocidos como vectores. Los más famosos son los mosquitos capaces de transmitir enfermedades como el dengue. Según la OMS cerca de 2500 millones de personas se encuentran en riesgo de contraer dengue.

La transmisión vectorial depende de varios factores, entre los cuales se pueden destacar los medioambientales y socio-económicos de la población vulnerable.

## 2.3. Enfermedades transmitidas por vectores

Distintos organismos vivos pueden servir como medios de transmisión entre personas para enfermedades contagiosas. No todas las enfermedades contagiosas pueden ser transmitidas por vectores, depende principalmente del tipo de virus que cause la enfermedad. Por ejemplo el VIH no puede ser transmitido desde una persona contagiada a un mosquito debido y luego a una persona sana, esto es debido a que el virus no puede desarrollarse en el cuerpo del mosquito y por tanto, aunque este tenga sangre con el virus activo, el mosquito no podrá transmitirlo a una persona sana porque el virus se encuentra en su sistema digestivo y es necesario que el virus se encuentre ya sea en las glándulas salivales o faringe para que pueda ser transmitido nuevamente.

Ahora bien, esto no quiere decir que toda picadura de un mosquito termina en la transmisión del virus. El proceso de transmisión comienza con una persona que tenga el virus y se encuentre en etapa infecciosa, es decir que el virus pueda alojarse en un huésped distinto al inicial y pueda desarrollarse. Si en esta etapa la persona es picada por un mosquito existe la

probabilidad de que el segundo, con un poco de sangre del huésped original, extraiga parte del virus. Cuando el mosquito digiera la sangre, metabolizará el virus y este quedará infectado con el mismo. El mosquito puede entrar en etapa infecciosa y en este caso, si pica a otra persona que no tenga el virus podrá transmitirlo. Por último esta persona (la segunda que fue picada por el mosquito) podrá desarrollar el virus y entrar o no en etapa infecciosa.

Se ha hablado de mosquitos como únicos organismos vectores para enfermedades no porque lo sean, sino porque son el método de transmisión que tiene el Zika y por tanto es el objeto de este estudio. Algunos otros vectores son:

- Flebótomos
- Garrapatas
- Triatominos
- Pulgas
- Moscas

Las dinámicas de propagación de las diferentes enfermedades suelen ser parecidas sobretodo con enfermedades transmitidas por mosquitos, siendo los de la especie *aedes* los que han resultado mejores vectores para las principales enfermedades que han aparecido en esta parte del mundo: EL dengue, el chikunguña y el Zika.

### 2.3.1. Zika

Es un *arbovirus* e igual que el dengue de la familia *flavivirus* transmitido por la familia de mosquitos *aedes*, principalmente *aegypti* y *albopictus* [64].

El virus se detectó por primera vez en un programa de investigación sobre la fiebre amarilla en Uganda en un macaco *rehsus* en el bosque que le daría su nombre, Zika [70]. Se confirmó la competencia del vector *aedes* para transmisión de la enfermedad a roedores y primates [12]. El virus se propagó hacia África y en 1954 se detectó el primer brote en Nigeria [42]. A partir de aquí la enfermedad se propagó por el sudeste asiático y África. En 2013 se reportó una epidemia en la Polinesia Francesa causada por la variante asiática del virus; luego se propagó por el Pacífico. Se dió en 2015 la primera infección confirmada en América continental en Brasil, según datos de la OMS. Desde que la enfermedad tocó suelo americano se ha propagado de forma autóctona a países como Colombia, Venezuela, Mexico, Costa Rica, lo que prendió las alarmas en las organizaciones mundial y panamérica de la salud, dando alertas a los países para monitorear la enfermedad y notificar a las autoridades competentes el conteo de casos. Actualmente en el país ha pasado el periodo de epidemia según datos oficiales del Ministerio de Salud Nacional.

La enfermedad del Zika es en muchos casos asintomática; los síntomas asociados pueden llegar a ser, mialgias, fiebre moderada, dolor de cabeza, conjuntivitis, y sarpullido; el cual es utilizado en varios estudios como condición segregadora de un posible contagio con alguna enfermedad asociada con el Zika [2]. Como lo evidencian estudios como [6, 17, 57, 41] existe una relación entre el contagio del virus del Zika y el aumento del número de casos de personas que desarrollan síndromes neurológicos como el Guillain-Barré. En estos síndromes el sistema nervioso se ve afectado reduciendo las funciones motoras, reducción de la sensibilidad, en casos más extremos es necesario asistir la respiración o incluso la muerte [50]. Otro agravante de la situación es la posibilidad de que una mujer gestante que haya sido contagiada por el virus del Zika se lo transmita al feto causando algún desorden neurológico congénito como la microcefalia.

Aunque la forma de transmisión que ha demostrado ser más efectiva ha sido la transmisión vectorial (picadura de algún mosquito infectado) se han encontrado casos en los que la enfermedad ha sido transmitida por el intercambio de fluidos, transmisión vertical e inclusive transmisión sexual.

### 2.3.2. Como se transmite el Zika

Como se ha descrito anteriormente el virus del Zika puede transmitirse a través de vectores, principalmente los de la familia *aedes*, y de hecho es la forma más eficiente de transmisión del virus. Sin embargo no es la única forma de transmisión para este virus, se han documentado casos de transmisión sexual y se ha encontrado el virus en fluidos corporales como semen y suero. Se han descrito casos de transmisión del virus de una madre que fue infectada a su hijo recién nacido, a través de la placenta (transmisión vertical) e inclusive se ha encontrado presencia del virus en la leche materna [10].

#### Transmisión vectorial

El principal modo de transmisión del virus del Zika es a través de la picadura de la hembra del mosquito de la familia *aedes*, principalmente *aegypti* y *albopictus*. Estos suelen vivir cerca a los asentamientos humanos, aunque el *ae. albopictus* suele presentarse más en zonas boscosas. Estos mosquitos suelen reproducirse en estanques de agua donde depositan sus huevos. Son mosquitos de hábitos diurnos aunque también han atacado en horas de la noche [2, 14].

#### Otros tipos de transmisión

Se han reportado otras vías de transmisión diferentes a la picadura del mosquito *Aedes*, vía sexual, transfusiones de sangre, transplacentaria y perinatal. Se ha aislado RNA del virus

del zika en fluidos corporales como la saliva, orina, semen y leche materna [2] lo que confirma las distintas formas de transmisión.

- *Transmisión Sexual*: Se define la transmisión sexual como toda interacción vaginal, anal u oral sin condón. Inclusive se han reportado casos de transmisión a través de juegos sexuales [61]. Los primeros casos reportados de este tipo de transmisión se dieron en Florida - Estados Unidos en el año 2008 [24] y en el 2013 en Tahiti [48]. Aunque se han reportado diversos casos y se han realizado una serie de estudios donde se confirma la presencia del virus en el semen [54, 9, 19, 48, 24] estos casos representan un porcentaje realmente bajo en la epidemia. El Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC, por sus siglas en inglés) informó que, de los 2331 casos reportados durante el primer trimestre del 2016, sólo 23 tuvieron relación con transmisión sexual del virus, lo que corresponde al 1% de los casos.
- *Transfusiones de Sangre*: Si bien hasta la fecha no hay casos reportados de transmisión del virus a través de transfusiones sanguíneas la Organización Mundial de la Salud mantiene la alerta debido al potencial riesgo y a los antecedentes: Durante la epidemia en La Polinesia Francesa, se encontraron donaciones de sangre positivas para virus del Zika [47].
- *Transmisión Transplacentaria*: Es el fenómeno en el cual una mujer en estado de embarazo que adquiere el virus se lo transmite al feto, la cual es poco probable en los flavivirus. Algunos estudios reportan presencia del virus en el líquido amniótico [52]. La transmisión madre-hijo es viable en cualquier etapa del embarazo, sin embargo los efectos en cuanto a deficiencias en el desarrollo neurológico suelen ser mayores en el primer trimestre del embarazo [55].
- *Transmisión Perinatal*: Durante los primeros días del embarazo la madre infectada puede transmitir el virus al recién nacido por medio de la leche materna. Aunque se han documentado algunos casos en los que se confirma la transmisión del virus por parte de la madre, quien presentaba cuadro clínico del virus, hacia el neonato no hay hasta el momento documentación suficiente para incluirla en los modelos de propagación, e igual que la transmisión transplacentaria la probabilidad de ocurrencia es muy baja por lo que el aporte a la expansión del virus es muy pequeño [29].

### 2.3.3. Desórdenes Neurológicos asociados al virus del Zika

La organización mundial de la salud lanzó una alerta debido al incremento de casos de personas que desarrollaron síndromes neurológicos como el Guillaín-Barré adicional al desarrollo de defectos neurológicos en neonatos. Este incremento coincide con la epidemia del virus del Zika, y recientemente se descubrió, debido a estudios realizados, que existe una conexión entre el contagio con el virus del Zika y el desarrollo de síndromes y desórdenes neurológicos.

Para fines prácticos se han dividido los desórdenes en dos grandes categorías. Por una parte los síndromes neurológicos en los que se engloban neuropatías que se desarrollan en personas que han sido infectadas con el virus del zika, la más relevante del grupo es el síndrome Guillain-Barré.

Por otra parte se agrupan los desórdenes neurológicos congénitos desarrollados en neonatos a partir de la infección de la madre gestante. El más representativo del grupo es la microcefalia.

## 1. Síndromes Neurológicos

Los síndromes neurológicos derivados de la infección, en general de enfermedades transmitidos por vectores, suelen englobarse en el síndrome de Gullain-Barré. Se conoce como síndrome de Guillain-Barré a un grupo diverso de neuropatologías periféricas de tipo autoinmune en las que el principal síntoma es la reducción de las habilidades motoras [50]. Estas complicaciones suelen incrementarse desde la aparición de los primeros síntomas hasta la tercera semana y la recuperación suele tardar semanas e incluso meses. Por lo general los síntomas del síndrome suelen aparecer días después del fin de los síntomas de la enfermedad viral que lo pudo ocasionar. En su mayoría las personas que desarrollan el síndrome se recuperan en su totalidad, al rededor de un 15 % quedan con secuelas menores y un 5 % muere a causa de falla respiratoria [4].

El tratamiento para el síndrome varía con la gravedad del mismo. Una forma de evaluar la gravedad de los síntomas y poder hacer una proyección del progreso de los mismos es a través de la escala de Hughes [46] que establece seis niveles de gravedad así:

- *Grado 1* Signos menores
- *Grado 2* Movilidad reducida
- *Grado 3* Movilidad asistida
- *Grado 4* Imposibilidad para moverse (postrado en cama)
- *Grado 5* Respiración asistida
- *Grado 6* Muerte

Es necesario que los pacientes con cuadros asociados a síndromes neurológicos reciban tratamiento hospitalario y terapias físicas y psicológicas para reducir las posibles secuelas [46, 63].

Un estudio realizado en Cúcuta - Colombia en el 2016 sobre casos de Síndrome Guillain-Barré asociados al contagio con virus del Zika [6] muestra que ningún caso llegó hasta el último grado, la muerte o a requerir respiración asistida. La mayor parte de los casos estudiados estuvieron en el cuarto grado (52 %), (15 %) en el grado tres, (18 %) en el grado dos y otro (15 %) en el grado uno. Una población de 27 casos.

## 2. Desórdenes Neurológicos Congénitos

En esta categoría englobaremos los defectos congénitos derivados de la transmisión del Zika al feto en una madre gestante infectada con el virus [52]. En general estos defectos se caracterizan por alterar el desarrollo del sistema nervioso central y por tanto limita el desarrollo de habilidades cognitivas en los recién nacidos que los sufren. La anomalía cerebral congénita que mejor documentada se encuentra es la microcefalia; esta consiste en la reducción de la circunferencia craneal en recién nacidos. Esto se debe a que el virus del Zika es un agente teratogénico [37]. La microcefalia se clasifica como primaria cuando se detectan malformaciones antes de la semana 36 del embarazo y esta es debida a elementos congénitos [44]. La microcefalia secundaria se detecta después del parto. [20].

Se han publicado estudios donde se confirma que si la infección de la madre gestante se da en el primer trimestre del embarazo, no solo la probabilidad de desarrollo de microcefalia aumenta, también la gravedad del mismo encontrando una reducción de 3 cm en la circunferencia craneal en esta etapa en contraste con una reducción de 2.4 cm en el segundo y 1.5 cm tercer trimestre [25].

## 2.4. Modelos

En términos generales, un modelo es la representación de un fenómeno en la naturaleza. Existen distintos tipos de modelos y todos obedecen a una serie de preguntas a las cuales se les quiere dar respuesta. Un modelo matemático busca representar de la manera más fiel posible un fenómeno o sistema que ocurre en la naturaleza, por lo general se trata de modelos físicos, biológicos, sociales o de información; buscan representar de manera precisa la dinámica del sistema a estudiar, para comprender, analizar e inclusive modificar su comportamiento[8].

### 2.4.1. Modelos en Epidemiología

Como se dijo, un modelo matemático busca representar la dinámica de un sistema. En biología se busca representar por ejemplo las dinámicas de poblaciones, recursos ambientales, contaminación, etc. La final es el entendimiento del sistema, como varía su estructura, como interactúan sus individuos en distintos escenarios y poder predecir como se comportarán los sistemas ante nuevos escenarios.

Los modelos epidemiológicos se pueden utilizar en distintos casos, según sea la naturaleza del estudio. Como se habló anteriormente, un modelo puede buscar entender como son las dinámicas de propagación de una enfermedad, conocer interacciones que no se pueden observar con un simple estudio estadístico, e inclusive permiten recrear escenarios y evaluar políticas, estrategias y acciones para el control de la enfermedad y ver cual sería su resultado, para prever costos económicos, sociales y políticos[45].

El modelo clásico *SIR* propuesto por Kermack y McKendrick en 1927 [36] describe la evolución de un individuo de una población entre distintas etapas de una enfermedad, vista desde el punto de vista de la epidemiología, Comenzando por el estado *Susceptible*, en el cual el individuo puede ser infectado por otro y que lo lleva a la siguiente etapa, *Infectado*, durante la cual puede contagiar a otro individuo, y finalmente el individuo es *Retirado* de la población susceptible, ya sea porque ha fallecido o porque ha generado inmunidad para la enfermedad. Este es modelo fue principalmente inspirado por las epidemias de peste negra y cólera que ocurrieron en Europa [13]. Un ejemplo actual de este modelo epidemiológico es el sarampión, que ocurre una vez en la vida de una persona, generalmente en su infancia y a partir de su recuperación genera inmunidad vitalicia. EL modelo *SIR* aunque es ampliamente utilizado, no describe todas las epidemias posibles, por ejemplo, la gripe común que no genera inmunidad ni muerte a la persona infectada sería representada por un modelo *SIS* que varía del inicial por el hecho de que cuando la persona sale del estado Infectado vuelve al de susceptible [45].

Los modelos epidemiológicos pueden ser determinísticos o estocásticos. En los modelos determinísticos se conoce de ante mano toda la información necesaria para el desarrollo del modelo, y estos producen salidas conocidas, es decir para entradas conocidas, salidas conocidas. Los modelos estocásticos por su parte no poseen con certeza toda la información necesaria para el desarrollo del modelo, mucha de esta se da de manera aleatoria y dependerá de funciones de probabilidad. Por tanto no se puede obtener una respuesta única ante datos de entrada conocidos [45].

Para los modelos determinísticos se obtienen ecuaciones diferenciales que describen la dinámica de las diferentes etapas de la epidemia, mientras que los modelos estocásticos están contruidos por variables aleatorias con funciones de probabilidad que describen la posibilidad de ocurrencia de un evento [45].

### 2.4.2. Modelos Determinísticos en Epidemiología

Para el desarrollo de modelos determinísticos es necesario conocer la dinámica que describe el comportamiento de la enfermedad en un grupo poblacional. La manera clásica de comenzar es utilizando el modelo propuesto por Kermack y McKendrick en 1927 [36] utilizando los estados S, I y R para describir la dinámica de la enfermedad en la población. Como se puede ver en **2-1** el paso del estado susceptible al estado infectado se da por una tasa de contagio  $\beta$  y el paso de infectado a retirado o recuperado con una tasa  $\gamma$  de recuperación.

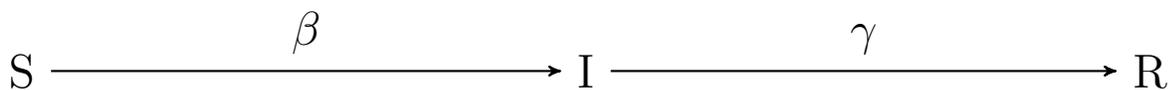


Figura 2-1: Grafo modelo SIR

Por tanto las ecuaciones que describen la dinámica de la epidemia son:

$$S' = -\beta S_{(t)}I_{(t)}$$

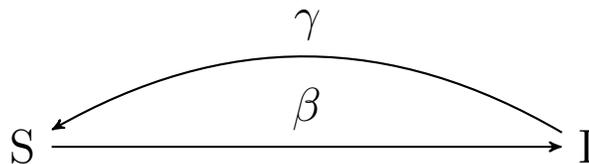
$$I' = \beta S_{(t)}I_{(t)} - \gamma I_{(t)}$$

$$R' = \gamma I_{(t)}$$

Para este caso se supone que a la población no ingresan nuevos individuos que sean susceptibles, también se asume que la enfermedad genera inmunidad o que mata al portador y que las muertes por causas distintas a la epidemia son cero o insignificantes. Estas dos premisas permiten establecer que la población se mantendrá constante durante todo el tiempo de la epidemia (contando los fallecidos como miembros de la población).

La infección de miembros infectados a miembros susceptibles se realiza siguiendo la ley de acción de masas por lo cual la tasa de infecciones es proporcional al número de infectados y de susceptibles en un momento dado. El término  $\beta S_{(t)}I_{(t)}$  determina la cantidad de infecciones por unidad de tiempo. Si el número de infectados en una población es cero, no hay epidemia.

A partir de este postulado, se han realizado diversos aportes y modificaciones. Una de ellas establece que los individuos después de ser infectados vuelven a ser susceptibles, es decir que la enfermedad no genera inmunidad, como es el caso de la gripe común Figura 2-2.



**Figura 2-2:** Grafo modelo SIS

En este caso las ecuaciones para la epidemia son:

$$S' = -\beta S_{(t)}I_{(t)} + \gamma I_{(t)}$$

$$I' = \beta S_{(t)}I_{(t)} - \gamma I_{(t)}$$

Donde ahora  $\gamma$  es la tasa de recuperación, pero los individuos vuelven al estado susceptible. Por tanto el tamaño de la población será  $N = S + I$  siempre que no hayan nuevos nacimientos o dinámicas que aumenten el tamaño de la población susceptible.

En varias enfermedades, el tránsito de estado susceptible a infeccioso no se da de forma instantánea, hay un periodo de tiempo en que la enfermedad incuba y el individuo no es contagioso, lo que se conoce como el periodo latente, que no es necesariamente el mismo

tiempo en el que aparecen los primeros síntomas de la enfermedad. En los modelos dinámicos de epidemias a este estado es nombrado como Expuesto. Ahora el modelo de Kermack y McKendrick tiene un nuevo estado (ver figura 2-3) y queda *SEIR* descrito por las ecuaciones:

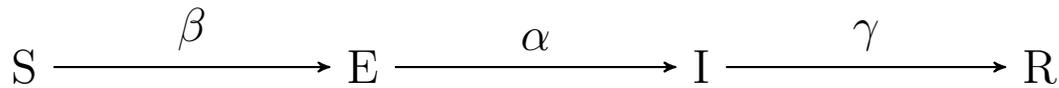
$$S' = -\beta S_{(t)} I_{(t)}$$

$$E' = \beta S_{(t)} I_{(t)} - \alpha E_{(t)}$$

$$I' = \alpha E_{(t)} - \gamma I_{(t)}$$

$$R' = \gamma I_{(t)}$$

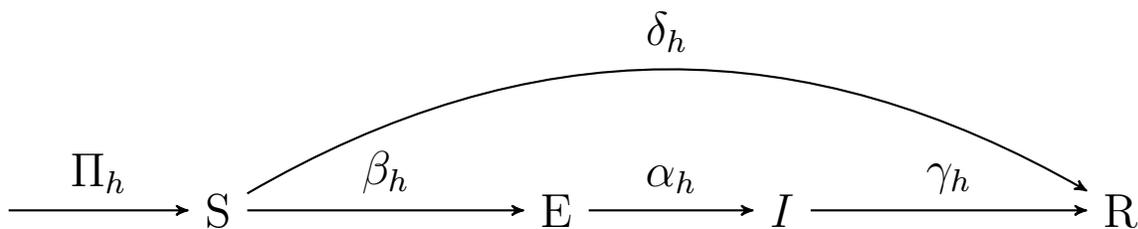
Donde  $\beta$  y  $\gamma$  siguen siendo las tasas de infección y recuperación (o muerte) y  $\alpha$  es la tasa de transición del estado expuesto al estado infeccioso.



**Figura 2-3:** Grafo modelo SEIR

Los modelos anteriormente descritos representan la dinámica de una epidemia en una población constante. Esto puede ser cierto para epidemias que ocurren en un lapso de tiempo relativamente pequeño, en donde la tasa de nacimientos es tan pequeña que no afecta en mayor grado el estado susceptible y en consecuencia la dinámica total.

El caso de la epidemia por virus del Zika es prolongado en el tiempo, por lo que no se puede considerar como de población constante. Además para esta el modelo más apropiado es el *SEIR* debido a que los individuos contagiados no son infecciosos de manera inmediata, sino que deben esperar a que el virus se metabolice en el cuerpo del huésped antes de poder ser transmitido. Igualmente los individuos infectados, al recuperarse, generan inmunidad total al virus, por lo que no volverán al estado susceptible Figura 2-4.



**Figura 2-4:** Grafo modelo SEIR virus del Zika

Las ecuaciones que describen la dinámica de la epidemia son:

$$S' = \Pi - \beta S_{(t)} I_{(t)} - \delta S$$

$$E' = \beta S_{(t)} I_{(t)} - \alpha E_{(t)}$$

$$I' = \alpha E_{(t)} - \gamma I_{(t)}$$

$$R' = \gamma I_{(t)}$$

Donde  $\beta$  y  $\gamma$  siguen siendo las tasas de infección y recuperación,  $\alpha$  la tasa de transición del estado expuesto al estado infeccioso.  $\Pi$  es la tasa de natalidad, que se presume constante, y  $\delta$  la tasa de mortalidad, que para el caso del virus del Zika está asociada a todo tipo de muertes, ya que el virus no es mortal.

### 2.4.3. Modelos Estocásticos en Epidemiología

Los modelos estocásticos adoptan los modos de transmisión propuestos para el caso determinista, es decir, que pueden darse dinámicas de propagación *SI*, *SIR* y *SEIR*. La diferencia radica en que esta dinámica ya no es descrita por ecuaciones diferenciales sino por variables aleatorias que mostrarán la forma en que cambian las distintas etapas de la epidemia.

En estos modelos, un individuo en estado infeccioso puede contagiar a un segundo individuo con una tasa  $\lambda$  de contactos por unidad de tiempo. El tiempo transcurrido entre la infección del primer individuo al segundo tiene una distribución exponencial de parámetro  $\lambda$ . Por tanto las variables aleatorias asociadas a los estados susceptible e infectado corresponden a procesos de Poisson homogéneos.

Tomando como ejemplo el modelo de tipo *SEIR* de la figura **2-3** un individuo pasará del estado *I* al estado *R* a una "velocidad"  $\gamma$  que para el caso de los modelos estocásticos esta velocidad corresponde a una función de probabilidad de tipo exponencial así:

$$\gamma = \lambda e^{-\lambda}$$

Siempre que  $\lambda$  sea  $\geq 0$ .

Esto quiere decir entonces que se espera que una persona infectada salga de la dinámica de propagación ( obtenga inmunidad y sea retirada) en un tiempo igual a  $\frac{1}{\lambda}$  con una desviación estándar de  $\frac{1}{\lambda^2}$ .

Dadas las relaciones aleatorias entre los compartimentos resulta bastante poco probable que se encuentren dos simulaciones idénticas, además de ello el modelo se vuelve muy susceptible a variaciones paramétricas. Si cambian los parámetros de las funciones de distribución los resultados puede ser completamente distintos, mientras que en los modelos determinísticos cambios en los parámetros resultan en cambios la rapidez de crecimiento o extinción de la

epidemia por ejemplo [13].

Dentro de los modelos estocásticos resaltan los modelos computacionales, que permiten realizar simulaciones de grandes poblaciones, permitiendo varias infecciones al mismo tiempo. Los modelos basados en agentes permiten realizar modelos con características individuales, lo que permite establecer un modelo y predecir con mayor precisión el desarrollo de una epidemia en una población determinada.

#### 2.4.4. Modelos Basados en Agentes

Los modelos basados en agentes, ABM por sus siglas en inglés, representan la dinámica de una población a través interacciones sociales entre los individuos. Un agente puede ser una persona, un animal o una organización. Los agentes interactúan entre sí en un ambiente bajo una serie de reglas con las que se dota el modelo. Pueden aprender del medio e incluso pueden modificarlo según sea el objetivo del modelo. Una característica importante es que los agentes pueden ser contruidos de forma no homogénea, es decir, que las características, objetivos, comportamientos y demás acciones de los agentes no son características comunes a todos. Ciertos miembros poseen un conjunto de características distinto a el de otros grupos, lo que permite representar de mejor manera el comportamiento de una población humana, y así evaluar la propagación de una enfermedad en la misma [30].

Por lo general estos modelos requieren de una cantidad considerable de información demográfica, geográfica y de otras fuentes para poder desarrollar las interacciones de manera cercana a la realidad.

- *Información Geográfica* En esta podemos englobar las condiciones de un asentamiento humano, un pueblo, una región, ciudad, etc. Se suele incluir información sobre el clima del lugar, como opera el clima, si es por estaciones o por temporadas seca y húmeda. Para el caso de la transmisión por vectores es importante que se incorpore información sobre la altitud de los asentamientos puesto que los vectores transmisores no suelen estar presentes en lugares con altura mayor a 2000 m.s.n.m.
- *Información Demográfica* La demografía es la ciencia que estudia las poblaciones, como están conformadas y su dinámica. Dentro de esta categoría se incluyen datos como edad, sexo, raza, nivel de estudio, conformación de la vivienda, ubicación, etc. Dado que las interacciones entre individuos de una región están determinadas por distintos factores, el modelo necesitará información sobre cómo están conformadas las poblaciones para de este modo crear y administrar las reglas generales con las que interactuarán los individuos y el medio.

Estos modelos están desarrollados en medios computacionales dado el nivel de información y procesamiento que deben administrar. Según la cantidad de información y la capacidad

---

de procesamiento, se pueden desarrollar modelos para casos locales, regionales e incluso de gran escala como países enteros.

## 3 Desarrollo

El modelo utilizado para el desarrollo de la investigación fue el programa para el modelamiento de enfermedades infecciosas FRED (A Framework for Reconstructing Epidemiological Dynamics) elaborado en la Universidad de Pittsburgh [32]. Desarrollado en código abierto, permite la modificación del código fuente para la incorporación de diversas rutinas para realizar o crear distintos escenarios. La versión empleada para la simulación del modelo, modificada por [15] la cual cuenta con una capa para la transmisión vectorial de enfermedades. Por tanto, y es necesario aclarar, no se propone un nuevo modelo, su utiliza y calibra un modelo existente y ya utilizado en trabajos anteriores para describir la dinámica de propagación de enfermedades transmitidas por vectores. Lo que se realizó fue una serie de aportes al programa ya existente para poder estimar y evaluar los eventos neurológicos, tanto los desórdenes neurológicos congénitos como lo síndromes, ambos a partir del contagio con el virus del zika que como se estableció en el capítulo anterior son de gran preocupación para la comunidad médica. Estos aportes se describirán con detalle más adelante.

FRED funciona a partir de datos censuales, los cuales constituyen la población con la que se desarrollará la simulación de la propagación de la enfermedad. Esta se condensa en la población sintética, y representa a la población de una región definida. Dentro de esta información se encuentra: el sexo, la edad, estado civil, conformación de vivienda, etc.

La fuente por excelencia de información estadística en el país es el DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadística). Debido a que este ente nacional se reportan todos los eventos demográficos: nacimientos, muertes, pérdidas fetales, etc., y con estos se asocia información como edad de la madre, departamento y municipio de residencia, lo que permite tener información completa sobre los eventos antes mencionados. A estos datos recolectados con relación a la demografía, nacimientos y muertes se les conoce como estadísticas vitales. Las estadísticas vitales son el resultado de los registros oficiales de nacimientos, muertes, matrimonios, etc. que puedan afectar las tasas de natalidad y mortalidad en un ente territorial.

### 3.1. FRED

Lo que se describirá a continuación ha sido tomado del manual del usuario del programa (ver [1]) y de la interpretación propia del código fuente.

FRED es un modelo basado en agentes, es decir que la propagación de la enfermedad se dará por la interacción entre agentes dados los parámetros: estados epidemiológicos en los que se encuentran los agentes, probabilidades de contacto entre los mismos y de contagio. En FRED, los contagios se dan en sitios específicos, es por eso que todos los individuos creados en la población sintética tienen asignados distintos lugares que frecuentan, trabajos y/o escuelas según la edad, y están distribuidos en lugares de vivienda. En estos lugares es donde se realizan las nuevas infecciones. Las escuelas y sitios de trabajos están contruidos como una cuadrícula, cada celda representa un salón de clases o una oficina, si un agente es infectado los sitios que visite durante su estado infeccioso serán susceptibles para la infección de otros agentes que sean susceptibles a contraer dicha enfermedad, si existe el número suficiente de vectores y se da el número suficiente de contactos entre vector susceptible y agente infeccioso en el sitio, este quedará *activo* para producir nuevos contagios. Cada agente tiene asignado su sitio de trabajo (o estudio según el caso) cerca a su lugar de residencia, además contempla la posibilidad de visitar otros sitios con una alta frecuencia si es su vecindario, una frecuencia un poco más baja de visitar vecindarios al rededor del propio y una baja probabilidad de visitar sitios lejanos. Las escuelas se encuentran cerradas durante los fines de semana y en temporada de vacaciones y puede agregarse el cierre de escuelas por política generales. Los sitios de trabajo no cierran nunca, sin embargo sólo algunos trabajadores van a ellos en los fines de semana. El resto de interacciones entre agentes en fines de semana se da en los vecindarios, los cuales aumentan durante esos días.

Cada agente, como se mencionó, realiza una serie de actividades designadas para simular el comportamiento de una población, además cada uno puede tener un comportamiento diferente para asuntos relacionados con la salud. Dentro de estas se encuentran: quedarse en casa o salir cuando está enfermo, tomar medicinas, vacunarse, usar tapabocas o evitar contactos. Los adultos toman decisiones por los niños. En FRED se pueden aplicar varias estrategias para emular un comportamiento real de la población. Un agente puede rehusarse a tomar medidas de cuidado o puede tomarlas siempre. Puede cambiar de ser apático a receptivo y viceversa, puede imitar el comportamiento de un grupo pequeño o gran de la población. Esta conducta se aplica también para los niños.

Una característica importante de FRED es que es modular, es decir que permite la integración o no de distintos módulos para evaluar distintos escenarios. Uno de estos módulos, y que resultan de gran importancia para el desarrollo de este estudio es la capa de transmisión vectorial aportada por Guido Camargo en [15]. En ella, se establece un modelo de contagios para los agentes (humanos) del tipo *SEIR* y *SEIR* para los mosquitos. Igualmente, los contagios se dan en lugares específicos pero ahora además habrá que tener en cuenta la cantidad de vectores susceptibles e infectados que haya en el lugar. La cantidad de mosquitos dependerá de la temperatura del lugar [43] al igual que la tasa de reproducción, es por eso que se agregó un cuadrícula de temperatura del país junto con la capa de distribución vectorial.

FRED permite la simulación de varias enfermedades en un mismo momento, y contempla

distintas formas de contagio incluyendo la transmisión sexual. Además contempla la posibilidad de tener dinámica poblacional, es decir, nacimientos y muertes. La unidad de tiempo en cada simulación es de un día. Para crear la dinámica, el día del cumpleaños de cada agente, primero se suma un año a su edad, y si ha superado la edad máxima de la simulación (esperanza de vida) este morirá por esta causa. Si no, se determinará de manera aleatoria si el agente muere en el año siguiente, según las tasas de mortalidad por edades y se asignará el día del deceso a partir de un número aleatorio entre 1 y 365. Si el agente no muere, es mujer y no se encuentra embarazada, se sorteará, según la tasa de fertilidad dada para la edad de la agente, si se da el caso de quedar embarazada y le se asignará el día en que quedará embarazada (día de concepción) generando un número aleatorio de 1 a 365 días contados a partir del cumpleaños, se crea el evento de concepción para ese día. Cuando llega el día se asigna el estado de embarazada a la agente y se creará el evento de maternidad (día del nacimiento) a partir de una distribución normal con valor medio 280 días y una desviación estándar de 7 días. Cuando llegue el día de nacimiento se le quitará el estado de embarazada y se creará un nuevo agente, asignándole un sexo con probabilidades iguales para hombre y mujer, se ubicará en el mismo lugar de vivienda de la madre. No están contempladas las pérdidas fetales ni los abortos voluntarios. Si la agente muere antes de dar a luz, se cancelará el evento de nacimiento y por tanto no se creará ningún nuevo agente.

## 3.2. Población sintética

Una población sintética busca representar a un grupo poblacional a partir de datos demográficos como sexo, edad, raza, día de nacimiento, relación con la cabeza del hogar y estado civil. Adicionalmente, se incorpora información sobre el lugar de vivienda y actividades como estudio y trabajo. Todo esto se agrupa en una lista, en donde a cada individuo dentro de la población se le asigna un número de identificación y todas las características demográficas, de vivienda y demás con las que se haya creado generalmente codificadas para facilitar su interpretación y uso dentro en el desarrollo de programa.

El mayor, y más importante fuente para la creación de poblaciones sintéticas que existe en el mundo es *Integrated Public Use Microdata Series, International*, IPUMS-International por sus siglas. Esta información está además a disposición de investigadores sin costo. Allí cada individuo cuenta con una serie de características demográficas que han sido tomadas de información censal y estadística, igualmente, reúne a distintos individuos en ubicaciones como hogares, para facilitar el uso e investigación, tanto a nivel de individuo como de grupo. Para Colombia existen cinco muestras censales (1964, 1973, 1985, 1993 y 2005) y cuenta con datos demográficos y de habitación para los distintos niveles geográficos: departamental y municipal. En Colombia existen 1122 Municipios agrupados en 32 Departamentos según datos oficiales del DANE.

En el desarrollo de esta investigación, se utilizó una población sintética creada por Guido

Camargo [15]. Esta fue creada a partir de información obtenida de IPMUS-International y de la información estadística obtenida del DANE y mediante el algoritmo IPU (Iterative Proportional Updating) propuesto por Ye *et al* en [71]. Se realizó una validación de esta población sintética con los datos disponibles en los entes gubernamentales.

### 3.3. Desarrollo del modelo

Como se ha mencionado anteriormente, el modelo de transmisión vectorial y la población sintética fueron desarrollados y serán utilizados en el desarrollo de la presente investigación. Existe evidencia de la conexión entre el aumento de los casos de microcefalias y otros problemas cerebrales en los recién nacidos y el contagio con el virus del Zika según datos de la OMS y estudios realizados en distintas partes de América [3].

Por lo anterior esta investigación tiene como finalidad adaptar un modelo ya existente para evaluar y estimar la transmisión vertical del virus. Comenzando con la optimización del algoritmo para embarazos con el que cuenta FRED actualmente. Posteriormente se hizo un algoritmo para establecer si una mujer en estado de embarazo es infectada y en que etapa del mismo lo fue. Al final se utilizaron datos estadísticos disponibles para definir las probabilidades de que los nacidos de mujeres que fueron contagiadas con el virus del Zika desarrollen alguna malformación congénita.

#### 3.3.1. Modelo de embarazos

Para estimar la cantidad de neonatos que pudieran desarrollar algún desorden neurológico es necesario primero conocer la cantidad de mujeres que se encuentran en embarazo y que son susceptibles de contraer el virus. Para esto se modificó la forma en que una mujer queda en embarazo en el modelo y se ajustó para representar la dinámica de este estado en Colombia. Se observó que los embarazos no se encuentran uniformemente distribuidos y fue necesario ajustar el modelo. Comienza con un grupo de mujeres que se encuentran en edad fértil, de las cuales un porcentaje quedará en embarazo según su edad. Diversos factores entran en juego en este momento, según las condiciones de los padres es posible que sea un embarazo no deseado y por tanto existe la posibilidad de que sea realizado un aborto inducido. Igualmente se puede presentar el caso en que, por factores ambientales o de salud, la madre sufra un aborto espontáneo. Un embarazo tiene una duración media de 280 días más o menos una semana [53].

#### Mujeres en Edad Fértil

Se entiende edad fértil al periodo en el cual una mujer puede quedar embarazada. En términos generales este periodo comienza con la menarquía, al rededor de los 15 años, y finaliza con la

menopausia, al rededor de los 50 años. Durante estos años la mayoría de mujeres son fértiles, tanto biológica como socialmente, es por esto que en los estudios demográficos se toma este como el periodo fértil de una mujer.

Para el caso del modelo, los datos utilizados se han tomado de las proyecciones poblacionales que realiza el DANE a partir del último censo, y gracias a que estas se encuentran segregadas por grupos de edad y sexo, es posible establecer para un año determinado la cantidad de mujeres que estarían en edad fértil.

## **Abortos**

El aborto se define como la interrupción voluntaria del desarrollo del embrión en el vientre antes de completar la madurez. En Colombia se reglamentó la práctica de aborto seguro bajo tres circunstancias concretas mediante la sentencia C-355, que establece que la interrupción voluntaria del embarazo (IVE) puede realizarse en cualquier ente de salud que cuente con los requerimientos y condiciones necesarias en tres circunstancias:

- Cuando esté en peligro la vida o la salud de la mujer embarazada. El peligro para la salud se presenta cuando el embarazo afecta considerablemente el bienestar físico, mental y emocional de la mujer
- Cuando el embarazo sea consecuencia de un acceso carnal violento o acto sexual abusivo por parte de un pariente, la pareja o un extraño; de un incesto, o una fertilización no consentida.
- Cuando existe malformación fetal; se da cuando el feto presenta graves malformaciones que hacen inviable su vida fuera del útero.

Debido a esta reglamentación en Colombia existen datos insuficientes para establecer una tasa o probabilidad con suficiente formalidad, puesto que la mayoría de abortos que se realizan en el país se realizan de manera clandestina e ilegal, por lo que no es viable tomar los datos de las fuentes oficiales.

Debido a esto se buscaron fuentes no gubernamentales para obtener datos más cercanos a los reales. Concretamente se tomó el estudio del instituto Guttmacher, Embarazo no deseado y aborto inducido en Colombia [62] en donde se establece que para la región caribe en el 2014 se realizaron 42 abortos durante el 2014 en la región caribe, por lo cual se realizó una interpolación para determinar la posible cantidad de abortos realizados en Riohacha, donde se encontró que por lo menos un aborto fue realizado en ese municipio.

### Pérdidas Fetales

Una muerte *in útero* para nuestro caso muerte fetal, es el fenómeno en el que ha muerto un feto antes de que sea retirado totalmente del vientre, y que posterior a esto no muestra ninguna señal de vida ni contracción involuntaria de los músculos. Esto es independiente del estado de gestación en el que se encontrara la madre en el momento del deceso. En Colombia se registra la pérdida fetal en el certificado de defunción del DANE donde se registran entre otros datos, el tiempo de gestación, la edad de la madre al momento del deceso, el departamento y municipio de residencia de la madre.

Con esta información fue posible generar un historial de los últimos ocho años para determinar la probabilidad de pérdida fetal en cada etapa de gestación. Esto se pudo realizar para el departamento de La Guajira, por lo que se interpoló para encontrar los valores de Riohacha. Los resultados promediados son:

Grupo Edad de la Madre	PROMEDIO La Guajira				
	Total	Tiempo de gestación en semanas completas			
		Menos de 22	De 22 a 27	De 28 a 36	De 37 y más
Total	178	36	31	51	44
10 - 14 años	3	1	1	1	1
15 - 19 años	32	6	7	11	7
20 - 24 años	42	10	10	11	9
25 - 29 años	39	9	7	10	9
30 - 34 años	28	5	4	8	8
35 - 39 años	19	3	2	6	7
40 - 44 años	7	1	1	2	2
45 - 49 años	2	0	0	1	1
50 - 54 años	1	0	0	0	0
Sin Información	6	1	1	2	2

**Tabla 3-1:** Promedio de Pérdidas Fetales 2007-2015 en La Guajira

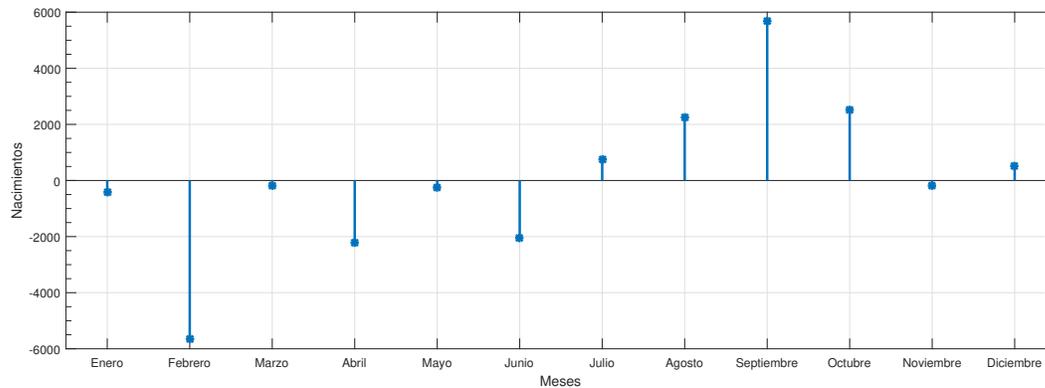
### Nacidos Vivos

Cuando una mujer da a luz, el feto puede nacer vivo o no, sin que hayan indicios de muerte durante los controles prenatales, o bien, ha muerto durante el parto. Para efectos del modelo no se contemplaron los casos en los que el feto no nace vivo, esto debido a que el modelo contempla sólo los contagios en estado de embarazo y genera la probabilidad de que un recién nacido desarrolle alguna anormalidad o muera debido al contagio con el virus del Zika por parte de la madre.

Las estadísticas de nacidos vivos se encuentran en la página web del DANE y se pueden encontrar por departamento y municipio de residencia de la madre.

## Distribución de Embarazos

Durante la indagación se encontró que existe una variación en la cantidad de nacimientos que ocurren durante un año, es decir, que los embarazos no se distribuyen de manera uniforme durante el año. Se tomaron datos nacionales y de algunas regiones y se encontró que en el primer semestre del año hay menos nacimientos en contraste con el segundo, ocurriendo un pico máximo en el mes de septiembre como se puede ver en **3-1**, donde se muestra la desviación de nacimientos en cada mes con respecto a la media anual. Los datos se tomaron de las estadísticas vitales del DANE y se obtuvo el promedio de nacimientos en los últimos ocho años y la media para ilustrar el fenómeno.



**Figura 3-1:** Desviación de nacimientos por mes de la media anual

### Definición de Probabilidades

Para la construcción del modelo es necesario contar con las probabilidades de ocurrencia de cada evento, es decir, la probabilidad de quedar en embarazo, y a partir de esta la probabilidad de abortar, de perder el feto y la de nacimiento en un día concreto.

Como se dijo anteriormente todos los datos estadísticos, con excepción de los datos para abortos, fueron tomados de las estadísticas vitales que publica el DANE en su página web.

Para determinar las probabilidades generales se tomó la cantidad sucesos de un evento en un año y se dividió entre la cantidad de nacidos vivos en ese mismo año más la cantidad de sucesos del en el año. Quedando así:

- Tasa de fecundidad por edad.

$$T_f = \frac{\text{Mujeres Embarazadas en el grupo de edad}}{\text{Mujeres en el grupo de edad}}$$

Dado que los datos estadísticos disponibles presentan los resultados en grupos de edades, no se pudo establecer la tasa de fecundidad para cada edad. se presenta la tasa de fecundidad por grupos de edades:

Grupo de edad	Nacidos vivos	Mujeres en edad fértil	tasa de fecundidad
De 10 a 14 años	6 500	2 141 840	0.003034833 (3/1000) <sup>a</sup>
De 15 a 19 años	149 193	2 134 688	0.070217747 (70/1000) <sup>b</sup>
De 20 a 24 años	195 638	2 023 975	0.096660223 (96/1000) <sup>c</sup>
De 25 a 29 años	152 058	1 870 286	0.08130186 (81/1000) <sup>d</sup>
De 30 a 34 años	102 255	1 712 557	0.059708893 (59/1000) <sup>e</sup>
De 35 a 39 años	51 194	1 559 470	0.032827734 (32/1000) <sup>f</sup>
De 40 a 44 años	13.948	1.512.203	0,009223796 (9/1000) <sup>g</sup>
De 45 a 49 años	1 131	1 453 143	0.000778399 (7/10000) <sup>h</sup>
De 50 a 54 años	152	1 263 392	0.000120509 (1/10000) <sup>i</sup>

**Tabla 3-2:** Distribución Embarazos en Colombia por grupo de edad

Todos los datos fueron tomados de las estadísticas vitales del DANE y se obtuvo el promedio de los últimos ocho años.

<sup>a</sup>Léase como: tres nacidos vivos por cada mil mujeres en la edad del grupo.

<sup>b</sup>Léase como: setenta nacidos vivos por cada mil mujeres en la edad del grupo.

<sup>c</sup>Léase como: noventa y seis nacidos vivos por cada mil mujeres en la edad del grupo.

<sup>d</sup>Léase como: ochenta y un nacidos vivos por cada mil mujeres en la edad del grupo.

<sup>e</sup>Léase como: cincuenta y nueve nacidos vivos por cada mil mujeres en la edad del grupo.

<sup>f</sup>Léase como: treinta y dos nacidos vivos por cada mil mujeres en la edad del grupo.

<sup>g</sup>Léase como: nueve nacidos vivos por cada mil mujeres en la edad del grupo.

<sup>h</sup>Léase como: siete nacidos vivos por cada diez mil mujeres en la edad del grupo.

<sup>i</sup>Léase como: un nacidos vivos por cada diez mil mujeres en la edad del grupo.

- Probabilidad de pérdida fetal.

$$P_f = \frac{\text{Total Perdidas Fetales}}{\text{Total Nacidos Vivos} + \text{Total Perdidas Fetales} + \text{Total Abortos}}$$

$$P_f = \frac{60.74}{4470 + 60.75 + 1} = 13.4 \times 10^{-3} \text{ }^1$$

Como las pérdidas fetales no ocurren con la misma probabilidad en todas las etapas del embarazo, se realizó un ajuste según la etapa en la que se encuentre la madre. Se multiplicó la probabilidad de pérdidas fetales en un año por el porcentaje de pérdidas en una etapa determinada del embarazo dividido en el número de días que dura esa

<sup>1</sup>Léase como trece pérdidas fetales por cada mil mujeres en embarazo.

etapa

$$P_f = \frac{(13.40 \times 10^{-3}) * \text{Porcentaje de Pérdidas por Etapa}}{\text{Días de Embarazo}}$$

Etapa en semanas	Días de la etapa	Porcentaje correspondiente	Tasa de pérdidas
Menos de 22	154	20.2 %	$17.3 \times 10^{-6}$
Entre 23 y 27	35	17.4 %	$65.5 \times 10^{-6}$
Entre 28 y 36	63	28.7 %	$60.1 \times 10^{-6}$
Más de 37	20	24.7 %	$162.9 \times 10^{-6}$
Sin Información	-	9 %	$12.96 \times 10^{-6}$

**Tabla 3-3:** Tasas de pérdidas fetales por etapa del embarazo en Colombia

El número de casos que reporta el DANE y de los que no se tienen información suman el 9%. Para el desarrollo del modelo se utilizan los cuatro primeros datos.

- Probabilidad de aborto.

$$P_a = \frac{\text{Total Abortos}}{\text{Total Nacidos Vivos} + \text{Total Perdidas Fetales} + \text{Total Abortos}}$$

$$P_a = \frac{1}{4470 + 60,75 + 1} = 223.66 \times 10^{-6} \text{ }^2$$

En cuanto a la distribución de los embarazos, se tomó el porcentaje acumulado de nacimientos en el año normalizado, de tal forma que se genera un número aleatorio y dependiendo de su magnitud el embarazo se dará en un mes determinado. La tabla con la distribución para Colombia es:

<sup>2</sup>Léase como dos abortos por cada diez mil mujeres en embarazo.

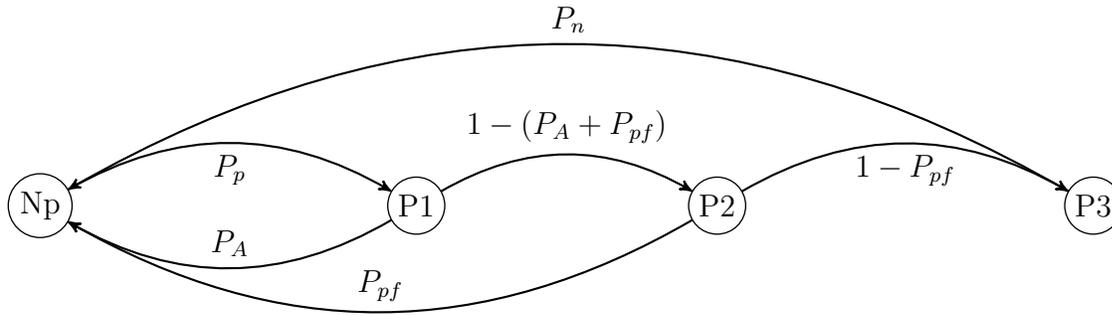
Mes	Casos	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
Enero	55954	8,26 %	8,26 %
Febrero	50722	7,49 %	15,75 %
Marzo	56182	8,30 %	24,05 %
Abril	54146	8,00 %	32,05 %
Mayo	56111	8,29 %	40,33 %
Junio	54307	8,02 %	48,35 %
Julio	57128	8,44 %	56,79 %
Agosto	58603	8,65 %	65,44 %
Septiembre	62055	9,16 %	74,61 %
Octubre	58881	8,70 %	83,30 %
Noviembre	56179	8,30 %	91,60 %
Diciembre	56899	8,40 %	100 %

**Tabla 3-4:** Distribución Embarazos en Colombia

### Construcción del Modelo

El modelo puede entenderse como un proceso estocástico como se ve en la Figura 3-2. El proceso comienza con una mujer en edad fértil que puede quedar embarazada con probabilidad  $P_e$ , que equivaldrá a la probabilidad de quedar embarazada en un mes determinado. Desde el momento en que quedó en estado de embarazo comienza a hacerse posible el evento en el que la mujer decida abortar, con probabilidad  $P_a$ , y una probabilidad de continuar con el embarazo  $1 - P_a$  que es una probabilidad bastante alta. Una vez esté en la primera etapa del embarazo, hasta la semana 22, la mujer aún es susceptible de abortar con probabilidad  $P_a$ , pero ahora se encuentra también en riesgo de perder el feto de manera espontánea con una probabilidad  $P_{f1}$ , y una probabilidad de pasar al siguiente estado de embarazo, entre la semana 23 y la semana 27, con una probabilidad  $1 - (P_a + P_{f1})$ . Según los datos estadísticos y biológicos, después de la semana 23, el aborto se vuelve inviable debido a que el feto ya pudiera vivir fuera del útero, por tanto a partir de este momento la probabilidad de abortar  $P_a$  se vuelve cero. Sin embargo la probabilidad de perder el feto aún existe, pero es menor a la probabilidad en la primera etapa, por eso se nombra como  $P_{f2}$ , el paso a la siguiente etapa de embarazo, entre la semana 28 y la semana 36, se da con probabilidad  $1 - P_{f2}$ . En esta etapa, según los datos estadísticos recolectados, se presenta la mayor probabilidad de perder el feto  $P_{f3}$ , igualmente puede pasar a la etapa final del embarazo, de la semana 37 en adelante, con probabilidad  $1 - P_{f3}$ .

En la última etapa del embarazo, aún es posible perder el feto con probabilidad  $P_{f4}$  siendo un poco menor que  $P_{f3}$ . La probabilidad de que nazca el feto es  $1 - P_{f4}$ , y tiene una distribución normal de valor medio 280 días y una desviación estándar de 7 días.



**Figura 3-2:** Grafo Modelo de Embarazos

En el caso en que ocurra alguno de los eventos, aborto, pérdida fetal o nacimiento, la mujer queda en un estado infértil durante un periodo, debido a condiciones biológicas y psicológicas, que se presumió igual para todos los casos. Todos los eventos de pérdida fetal tienen una distribución geométrica de parámetro  $P_{fi}$ , con  $i = 1, 2, 3, 4$ .

### Simulación y Resultados

Se realizó una simulación en Matlab<sup>®</sup>. Se diseñó un algoritmo que indaga por el sexo de cada agente, si está en edad fértil, si no está embarazada y realiza el sorteo de embarazos con una variable aleatoria de distribución uniforme, de tal manera que si dicha variable supera el valor de probabilidad para la edad del agente, esta queda en embarazo y se define el mes en que quedará en embarazo según la distribución encontrada en la tabla 3-4, en caso de no quedar en embarazo se indaga el siguiente agente. Si la agente ya se encuentra en embarazo, se salta la parte del sorteo y pasa a la evaluación de aborto o pérdida según la etapa del embarazo en la que se encuentre, si logra superar estas etapas se generará una variable aleatoria de distribución normal con media 280 días y desviación estándar de 7 días, para establecer la fecha del parto.

Por cada evento existe un contador que incrementará su valor cada vez que ocurra el evento dado, además existen contadores anuales y mensuales para determinar la cantidad de agentes en cada estado en un momento determinado.

Se realizó la evaluación del modelo con 100 simulaciones en donde se encontró además para cada evento los valores promedio, máximo y mínimo de las 100 simulaciones y se compararon con los valores estadísticos en la tabla 3-5.

### 3.3.2. Construcción del modelo estocástico

Como se mencionó anteriormente, el modelo de transmisión de la enfermedad se dividirá en dos partes. Por una lado la dinámica para los vectores que se estimó como *SIR*, y por otra parte la dinámica para los humanos, que se supuso del tipo *SEIR*.

	Promedio	Mínimo	Máximo	Estadístico
Pérdidas Totales	38,96	27	55	32
Nacimientos Totales	3242,2	3113	3417	3950
Embarazos Totales	3283,5	3154	3426	3077
Abortos Totales	0,29	0	2	1

**Tabla 3-5:** Resultados Modelo de Embarazos

### Modelo Estocástico para los humanos

Se definió un modelo del tipo *SEIR*, para la dinámica general de la enfermedad. Para los eventos neurológicos se diseñaron dos procesos estocásticos distintos que están incluidos dentro de los estados expuesto e infectado.

El proceso de los desórdenes neurológicos congénitos comienza con el modelo de embarazos descrito en la sección **3.1.1**, como se ve en la figura **3-3** el proceso comienza con el escaneo de un agente dentro de la población sintética, si este es hombre se descarta y se busca un nuevo agente. Si la agente se encuentra en embarazo y ha sido infectada, se indaga por el estado actual y se calcula la probabilidad de pérdida fetal y se establece si la agente sufrirá un aborto espontáneo o no, en caso negativo se establecerá si el nuevo agente desarrollará alguna anomalía cerebral como microcefalia, en caso negativo se indagará un nuevo agente. En el caso en que el nuevo agente desarrolle un desorden neurológico se establecerá la gravedad del mismo según la etapa del embarazo en la que sea infectada.

Para establecer si el nuevo agente (nacido de una agente infectada) desarrollará algún tipo de anomalía cerebral se utilizaron los datos disponibles en el Instituto Nacional de Salud en sus boletines epidemiológicos y se extrajo la información de la cantidad de neonatos que presentaron desórdenes neurológicos y cuyas madres tuvieron antecedentes consistentes con la enfermedad por virus del Zika.

Si la agente que se está analizando no se encuentra en embarazo se define si en el próximo año se embarazará y en que mes, siguiendo la distribución que se ajustó para la población del país.

Si la agente que se encuentra en embarazo no es infectada, se calcula la probabilidad de pérdida fetal y se establece si ocurre o no.

La probabilidad de ocurrencia del evento es entonces como se ve en la ecuación 3-1: La cantidad de casos confirmados de desórdenes congénitos ( $N_{dc}$ ) sobre el total de mujeres gestantes infectadas con el virus ( $N_{gi}$ ), tanto confirmadas por laboratorio como sospechosas por clínica. El proceso estocástico de embarazos y definición de casos de desórdenes neurológicos congénitos se observa en la figura **3-4**.

Grado	Gravedad	Casos	Tasa
Grado 1	Signos Menores	4	0.148
Grado 2	Movilidad Reducida	5	0.185
Grado 3	Movilidad Asistida	4	0.148
Grado 4	Postrado en Cama	14	0.519
Grado 5	Respiración Asistida	0	0
Grado 6	Muerte	0	0
Total		27	1

**Tabla 3-6:** Distribución de gravedad de síntomas neurológicos [6]

$$P_{ND} = \frac{N_{dc}}{N_{gi}} = 0.0038^3 \quad (3-1)$$

El proceso para los eventos neurológicos como el Guillain-Barré y otros es más simple. Como se ve en la figura **3-5** comienza indagando por un agente dentro de la población sintética que haya sido infectado y obteniendo su edad. Según los datos obtenidos del Instituto Nacional de Salud se define la probabilidad de desarrollar algún síndrome neurológico según la edad del agente. En el estudio que se puede ver en [6], se encontró que la gravedad de los síntomas en personas que desarrollaron síndromes neurológicos y que tenían antecedentes de enfermedad asociada al virus del Zika se distribuyeron como se ve en la tabla **3-6**. Se estableció la misma distribución para el modelo.

La probabilidad de ocurrencia del evento de síndromes neurológicos se obtuvo a partir de los datos disponibles en los boletines epidemiológicos del INS donde se presenta los casos de síndromes neurológicos asociados con el contagio con el virus del Zika y que se presentan discriminados por grupos de edad tal y como se ve en la tabla **3-7**.

La probabilidad de ocurrencia del evento es entonces como se ve en la ecuación 3-2: número de personas con algún síndrome y antecedente de enfermedad por virus del Zika ( $N_{ps}$ ) sobre la cantidad de personas infectadas y sintomáticas ( $N_{pi}$ ). Dado que la cantidad de casos varía según la edad, se realizó el proceso con cada grupo de edad. Los resultados se pueden ver en la tabla **3-8**

$$P_{NS} = \frac{N_{ps}}{N_{pi}} \quad (3-2)$$

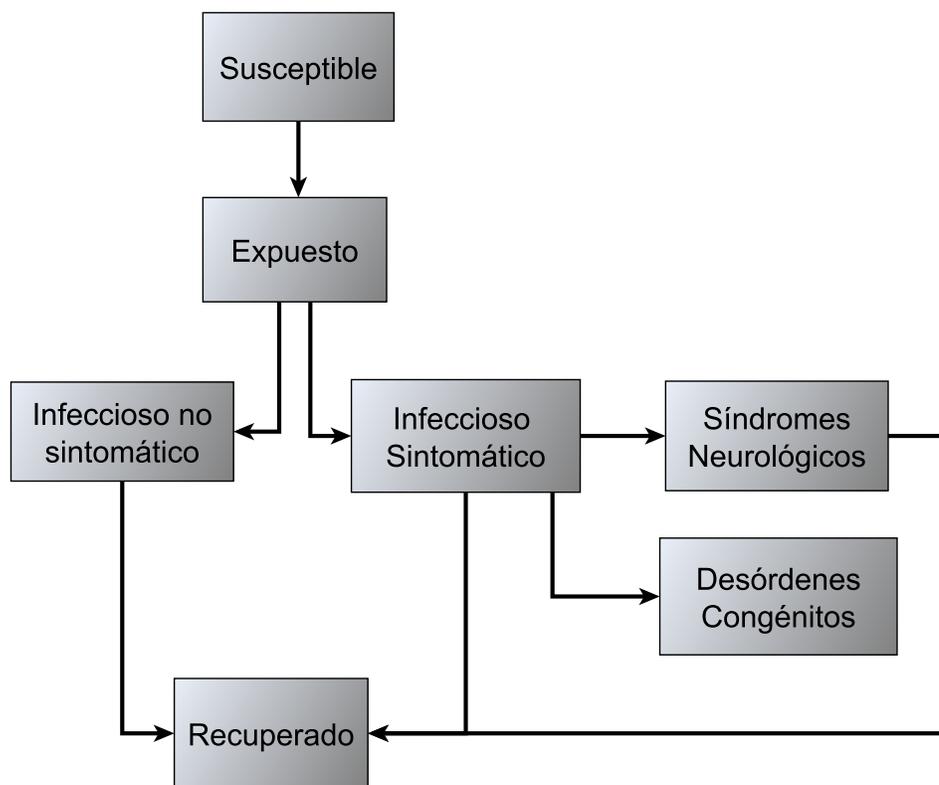
Una vez establecidas las probabilidades de que ocurran los eventos neurológicos se procede a realizar el algoritmo que gobernará el desarrollo de estos eventos dentro del modelo. En la figura **3-3** se puede ver el modelo total integrado, tanto de la dinámica de propagación de la enfermedad como de las patologías neurológicas que se asocian al contagio con el virus del Zika. En este se incluyen dos bloques que se describen en los gráficos siguientes: Síndromes Neurológicos en la figura **3-5** y desórdenes neurológicos congénitos en la figura **3-4**.

Grupo de Edad	Síndromes Neurológicos		Personas Infechadas	
	Casos	Porcentaje	Casos	Porcentaje
menor a 1 año	21	3,1 %	3221	3 %
De 1 a 4 años	23	3.4 %	4229	4 %
De 5 a 9 años	28	4.1 %	2203	2 %
De 10 a 14 años	40	5.9 %	5085	5 %
De 15 a 19 años	39	5.8 %	8734	8 %
De 20 a 24 años	46	6.8 %	13818	13 %
De 25 a 29 años	53	7.8 %	14885	14 %
De 30 a 34 años	51	7.5 %	13004	13 %
De 35 a 39 años	56	8.3 %	9822	10 %
De 40 a 44 años	50	7.4 %	6995	7 %
De 45 a 49 años	61	9.0 %	6149	6 %
De 50 a 54 años	45	6.6 %	5339	5 %
De 55 a 59 años	46	6.8 %	3827	4 %
De 60 a 64 años	31	4.6 %	2500	2 %
más de 64 años	87	12.9 %	3356	3 %
Total	677	100 %	103167	100 %

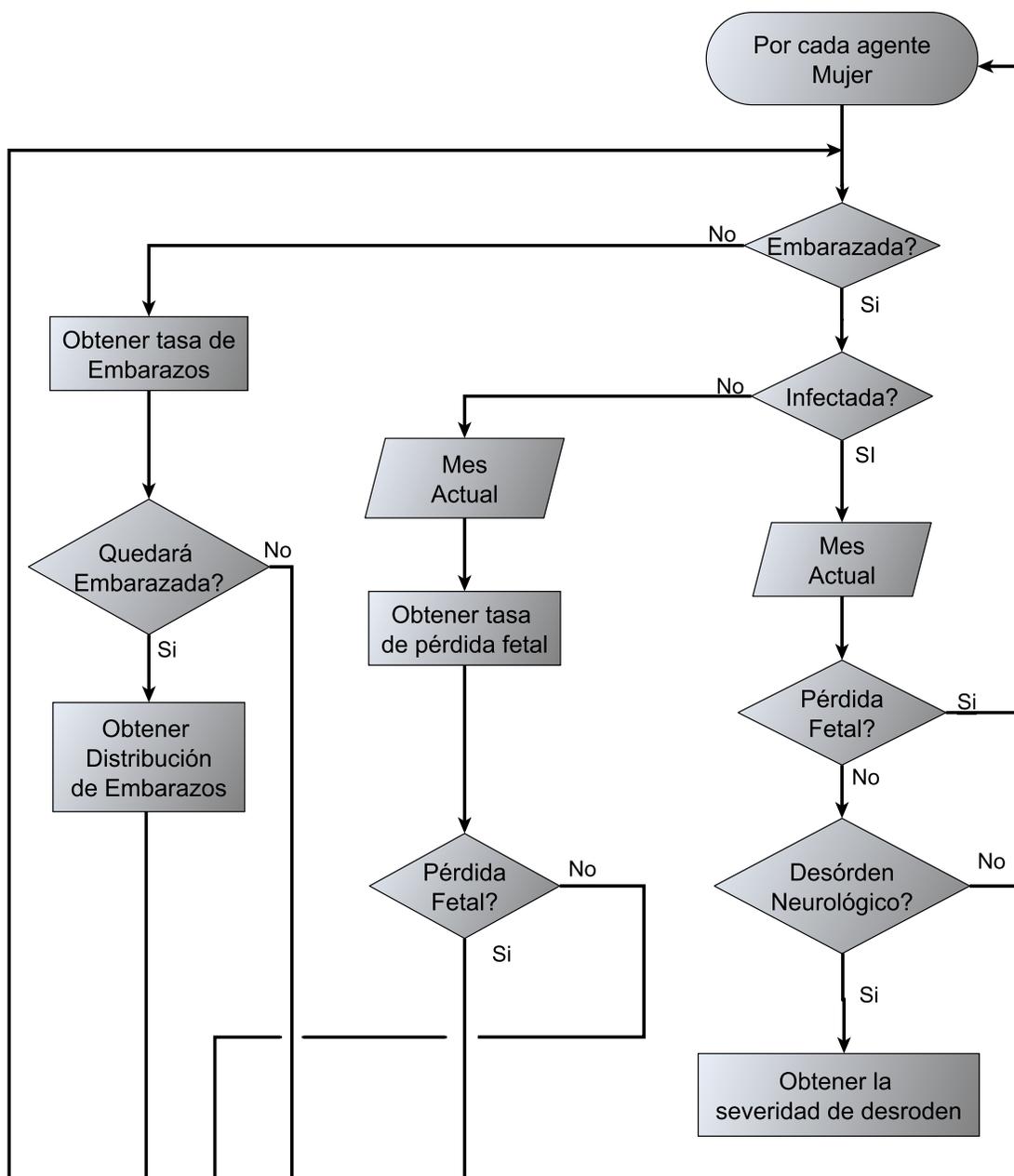
**Tabla 3-7:** Síndromes Neurológicos y casos de Zika por grupos de edad

Grupo de Edad	Probabilidad
Menos de 1 año	0.00652
De 1 a 4 años	0.00544
De 5 a 9 años	0.01271
De 10 a 14 años	0.00787
De 15 a 19 años	0.00447
De 20 a 24 años	0.00333
De 25 a 29 años	0.00356
De 30 a 34 años	0.00392
De 35 a 39 años	0.00570
De 40 a 44 años	0.00715
De 45 a 49 años	0.00992
De 50 a 54 años	0.00843
De 55 a 59 años	0.01202
De 60 a 64 años	0.01240
Más de 64 años	0.02592
Total	0.00656

**Tabla 3-8:** Probabilidades de ocurrencia de eventos neurológicos por Grupo de Edad



**Figura 3-3:** Modelo General



**Figura 3-4:** Modelo Desórdenes Neurológicos Congénitos

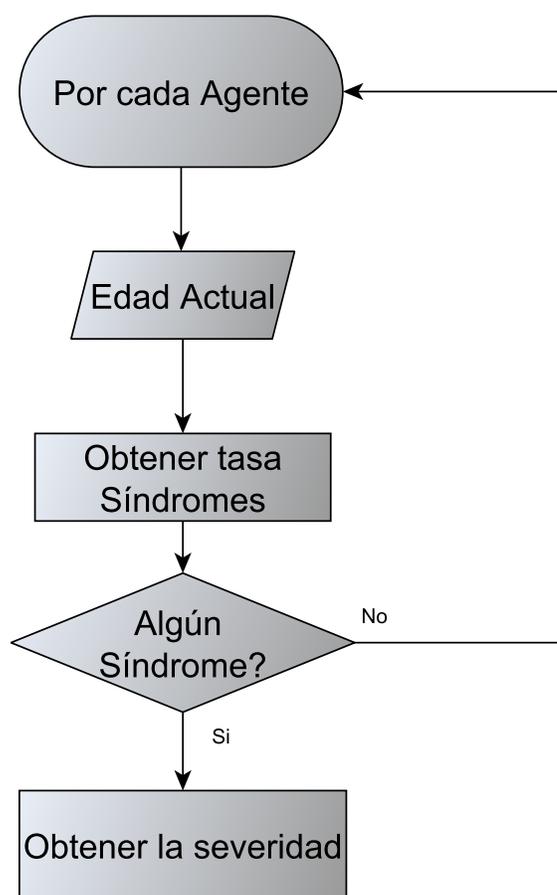


Figura 3-5: Modelo Síndromes Neurológicos

### 3.3.3. Modificaciones al programa FRED original

Para una correcta simulación de la propagación y posibles consecuencias debidas al contagio del virus del Zika, fue necesario realizar ciertas modificaciones al código fuente del programa FRED, que se describirán a continuación. Para preservar la estructura que tiene el programa, se realizarán los cambios en la menor cantidad posible de archivos fuente, además de mantener la sintaxis que se ha llevado en la estructuración de cada uno. Igualmente se adicionó un habilitador al archivo de parámetros con el fin de dejar inactivos los eventos y segmentos de código que están relacionados con la transmisión vertical del virus, para esto además se deben proporcionar los datos de tasas para la ocurrencia de cada evento. Los cambios realizados fueron:

- Optimizar el modelo de embarazos estableciendo distintas probabilidades de quedar en embarazo según la fecha en la que se realizaría la concepción. Según los datos estadísticos encontrados, la distribución de embarazos en el año no es uniforme, algunos meses presentan un incremento en la tasa. Se realizó modificando el evento de concepciones, una vez establecido que el agente quedará en embarazo se crea el día de concepción distribuido según la tabla **3-4**, generando un número aleatorio. Adicionalmente se necesitan datos sobre muertes prenatales. Para esto, se generó un algoritmo para estimar las probables pérdidas fetales, ya sean interrupciones voluntarias del embarazo (abortos) o pérdidas espontáneas debidas a condiciones ambientales o problemas de salud distintos a los asociados con el contagio del virus del Zika. Se agregó una subrutina en la rutina update del archivo fuente demographics.cc, en la que se evaluará a cada agente que tenga el estado embarazada activo y realizando la valoración de la posible pérdida con las tasas que se han encontrado de los datos estadísticos disponibles y que se presentan en la tabla **3-3**.
- En el archivo fuente health.cc se indagará por cada agente que pase al estado infectado para conocer si es un agente en estado de embarazo, y si lo está, saber en qué etapa del embarazo fue contagiada con el virus. Con esta información, y con los datos obtenidos de investigaciones previas, se establecerá si el feto desarrollará alguna anormalidad cognitiva por el contagio de la madre.
- Nuevamente en el archivo fuente demographics.cc se creará una rutina para establecer si una agente embarazada y contagiada con el virus perderá el feto debido al contagio, para establecer el incremento en las muertes prenatales debido a éste fenómeno. Se hará de la misma forma en que se establecerán las pérdidas fetales por razones distintas a la epidemia, pero con la propia probabilidad obtenida de estudios previos. Adicionalmente se creó un contador para la cantidad de nacimientos de mujeres que fueron infectadas con el virus y de cantidad de neonatos que desarrollaron o desarrollarán anormalidades debido al contagio de la madre con el virus del Zika.

- Es necesario conocer los costos económicos, sociales y demás asociados a la epidemia del virus del Zika, para esto se incluyó en el modelo SEIR un estado asociado a la convalecencia por la presencia de síntomas o malestares debidos a un contagio previo. Para esto en el archivo fuente epidemic.cc se realizó una rutina de la misma manera en la que se estima el paso de un agente de un estado a otro en el modelo SEIR y contando los días en los que permanezca en este estado.
  
- Se diseñó una estrategia de vacunación bajo la suposición de que existe una vacuna disponible antes de la aparición del virus en el país. Para esto se crea una rutina para la vacunación de agentes en el día cero de la simulación, de tal forma que adquieran inmunidad total durante la epidemia. Esta rutina requiere un archivo que establece el porcentaje de cobertura para la vacunación de agentes por edad. Adicionalmente requiere un parámetro para establecer la eficacia de la vacunación en

### 3.3.4. Calibración del Modelo

Para lograr que el modelo represente de manera adecuada la dinámica del virus es necesario que el mismo cuente con los parámetros adecuados que corresponden con la población donde se va a realizar la estimación. Estos parámetros pueden clasificarse en: parámetros geográficos, demográficos y los propios de la dinámica de transmisión del virus.

Los parámetros geográficos (para el modelo) hacen referencia a la densidad poblacional, clima y distribución de lugares de trabajo, escuelas y casas y demás datos relevantes. En cuanto a los demográficos son los que representan las dinámicas sociales de la población para la cual se realizará la calibración, como la estructura de edad, sexo, razas, cantidad de trabajadores, personas por familia, etc. Estos datos han sido ajustados en la población sintética que se describió en apartados anteriores. Los parámetros de la dinámica de transmisión del virus son los que determinan la velocidad de propagación, la cantidad de personas infectadas, la duración de la epidemia y demás características epidemiológicas. La mayoría de estos datos se han obtenido de estudios anteriores y se ven en la tabla **3-9**, con excepción de los parámetros que deben ser ajustados de tal forma que se represente la dinámica del virus del Zika. En este caso se han seleccionado tres parámetros: la probabilidad de transmisión del virus por parte de un humano infectado a un mosquito susceptible ( $\beta_v$ ), la probabilidad de transmisión del virus por parte de un mosquito infectado a un humano susceptible ( $\beta_h$ ) y la tasa de infectados que desarrollan síntomas ( $\gamma$ ).

Para encontrar los parámetros antes mencionados, se utilizó el algoritmo *Nelder-Mead simplex* propuesto por *Nelder J. y Mead R, 1965* [49], desarrollado en Perl siguiendo los métodos propuestos por *Lagarias* [39] y por *Gao et al* [28]. Para estimar los parámetros se utilizaron los datos históricos reportados al sistema nacional de vigilancia rutinaria (SIVIGILA) de los casos confirmados de personas infectadas con el virus del Zika en la región.

Parámetro	Valor	Referencia
Tasa de incubación en mosquitos	0.09	[51]
Tasa de picadura diaria de mosquitos	0.76	[18]
Esperanza de vida del mosquito	18	[18]
Tasa de nacimiento en mosquitos	0.05	[18]
Tasa de muerte en mosquitos	0.05	[18]
Proporción de mosquitos hembra	0.5	[23]
Distribución de días latentes	media: 6 ds:1.4	[51]
Distribución de días sintomáticos	media: 4.8 ds: 1.2	[51]
Distribución de días asintomáticos	media: 4.8 ds: 1.2	[51]
Pupas de mosquito por persona	1.02	[56]
Tasa de desarrollo completo	0.86	[23]

**Tabla 3-9:** Parámetros del Modelo

### Escenarios de Calibración

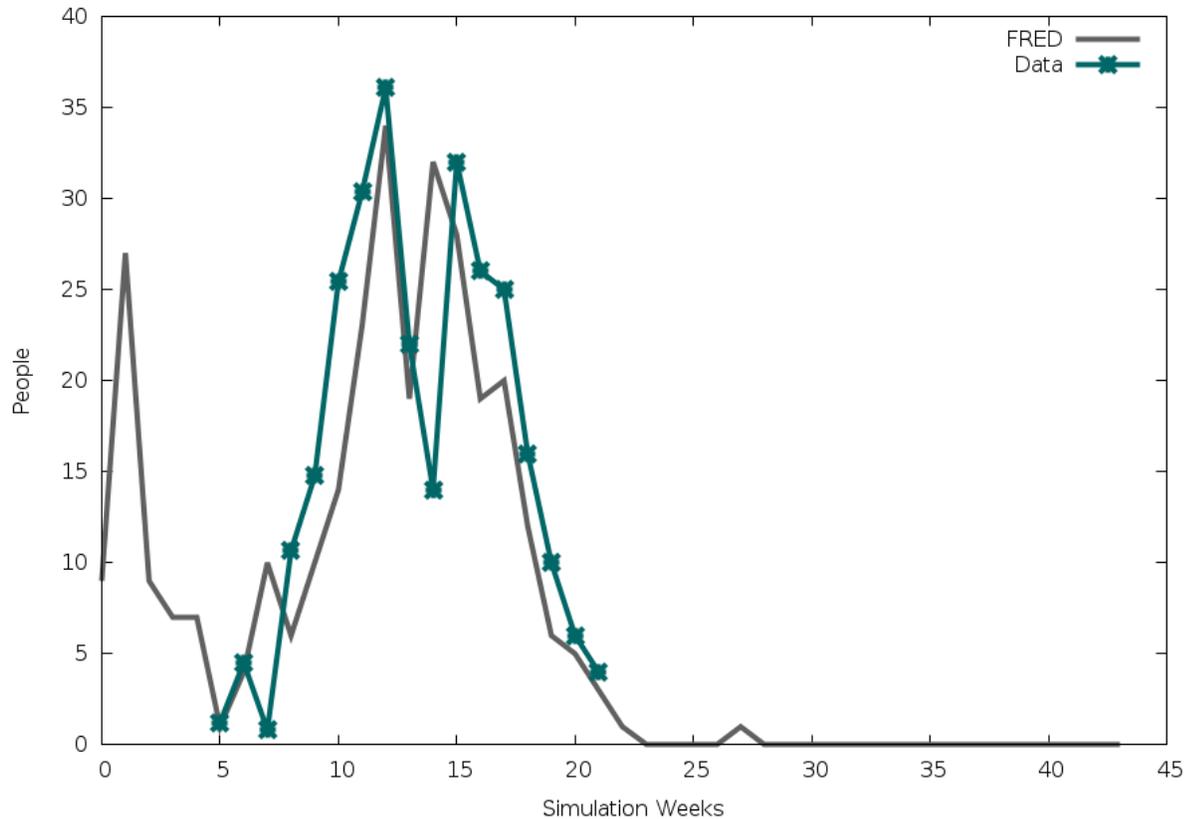
#### 1. Calibración con tres parámetros

Como se mencionó anteriormente, se utilizó un algoritmo de optimización *Nelder-Mead* desarrollado en Perl para obtener los parámetros  $\beta_v$ ,  $\beta_h$  y  $\gamma$ , el algoritmo requiere para su funcionamiento los datos reales del comportamiento de la enfermedad en el territorio donde se va a realizar la simulación. Para esto se tomaron los datos reportados al sistema nacional de vigilancia rutinaria SIVIGILA donde se encontraron los datos a partir de la primera semana epidemiológica de 2016. Para las semanas anteriores se consultó los boletines epidemiológicos publicados por el Instituto Nacional de Salud. Se obtuvo como resultados:

- $\beta_v$ : 0.091,  $\beta_h$ : 0.394 y  $\gamma$ : 0.412

Key: GIM:vector,transmission,

C



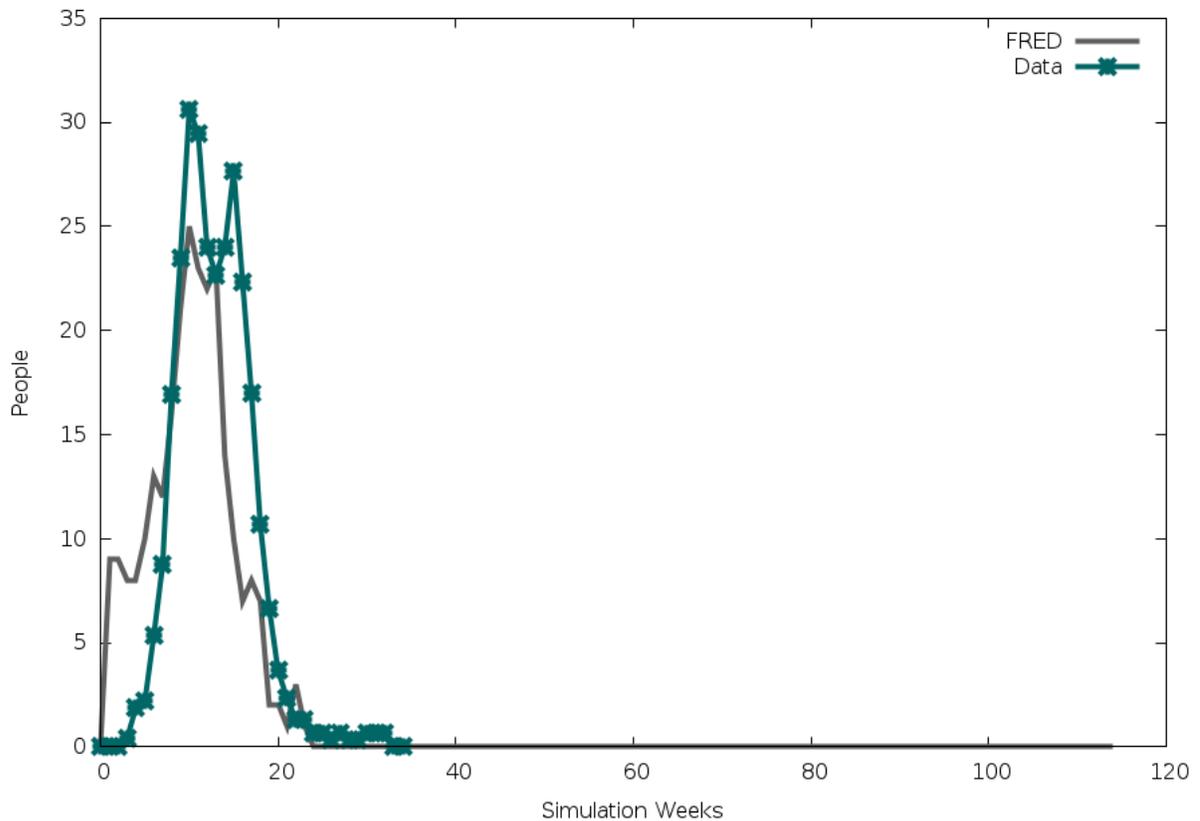
**Figura 3-6:** Calibración con tres parámetros

Se observó una coincidencia importante en cuanto al pico (máximo número de reportes de sintomáticos) y la duración de la epidemia. Sin embargo en todas las ejecuciones del algoritmo se encontró un pico al inicio de la simulación y que no corresponde a lo reportado. Dado esto se procede a realizar un ajuste en la cantidad de casos iniciales. Igualmente se realizó un filtro de promedio móvil para reducir la variabilidad de los casos reportados hacia la mitad de la epidemia.

## 2. Calibración con tres parámetros y cambio en casos iniciales

El programa FRED cuenta con un algoritmo inicial de cantidad de personas infectadas en los primeros días de la simulación, casos que corresponden a contagios por otras causas y que dieron inicio a la epidemia en la población. Estos casos iniciales son por defecto diez en los primeros diez días. Se ajustó arbitrariamente a cuatro infecciones en los diez primeros días. Se obtuvo como resultado

- $\beta_v$ : 0.380,  $\beta_h$ : 0.316 y  $\gamma$ : 0.435



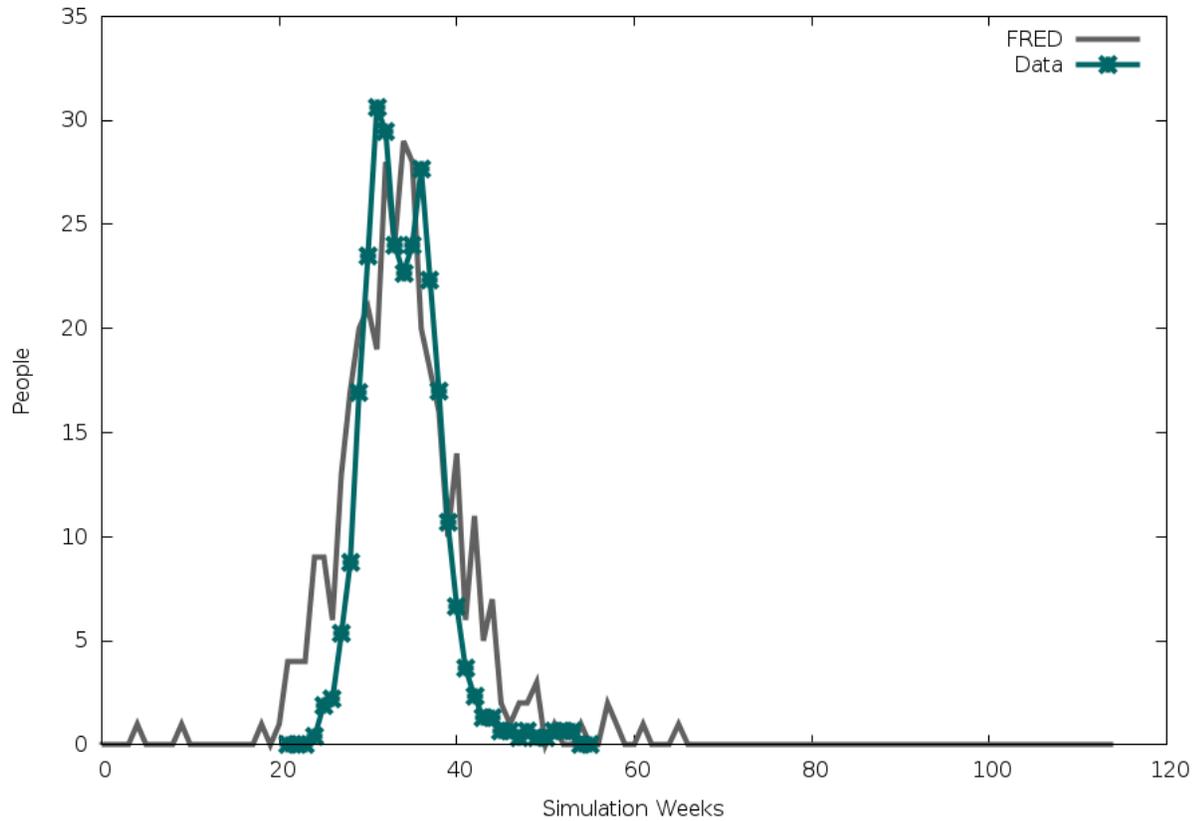
**Figura 3-7:** Calibración con tres parámetros

Se observa coincidencia en el pico y en la duración de los síntomas, aunque algo menor. Desaparece el pico inicial.

### 3. Calibración con cuatro parámetros

Se decide realizar un nuevo escenario de calibración teniendo en cuenta que cuando ocurrió la epidemia por virus del Zika, hace poco tiempo había ocurrido un brote por virus Chicunguña por lo que campañas de control vectorial se habían implementado en todo el territorio con presencia endémica del mosquito transmisor. Con esta información se agrega a los parámetros a obtener a través del algoritmo *Nelder-Mead* la cantidad de pupas por huésped ( $\Gamma$ ). Obteniendo como resultado:

- $\beta_v$ : 0.697,  $\beta_h$ : 0.222 ,  $\gamma$ : 0.012 y  $\Gamma$ : 0.424



**Figura 3-8:** Calibración con tres parámetros

Se presenta las tablas **3-10** y **3-11** resumiendo los resultados de los distintos escenarios de calibración.

Escenario	Total Sintomáticos	Pico (Casos)	Duración (Semanas)
1	315	33	23
2	300	25	21
3	351	28	33
Estadísticos	292	30	26

**Tabla 3-10:** Resultados Calibración y Ajuste

---

Escenario	Síndromes Neurológicos	Desórdenes Neurológicos Congénitos
1	6	2
2	7	1
3	6	2
Estadísticos	3	1

---

**Tabla 3-11:** Resultados Calibración y Ajuste Eventos Neurológicos

# 4 Resultados

Se presentarán a continuación los resultados obtenidos tanto de la calibración como de los distintos escenarios de vacunación. Se analizaron cuatro variables principales: casos sintomáticos, casos de infectados, síndromes neurológicos y desórdenes neurológicos congénitos.

## 4.1. Validación del Modelo

Posterior a la calibración con el algoritmo descrito en el capítulo **3.1.4** se realizaron 100 simulaciones y se comparó el resultado con lo reportado por el Instituto Nacional de Salud.

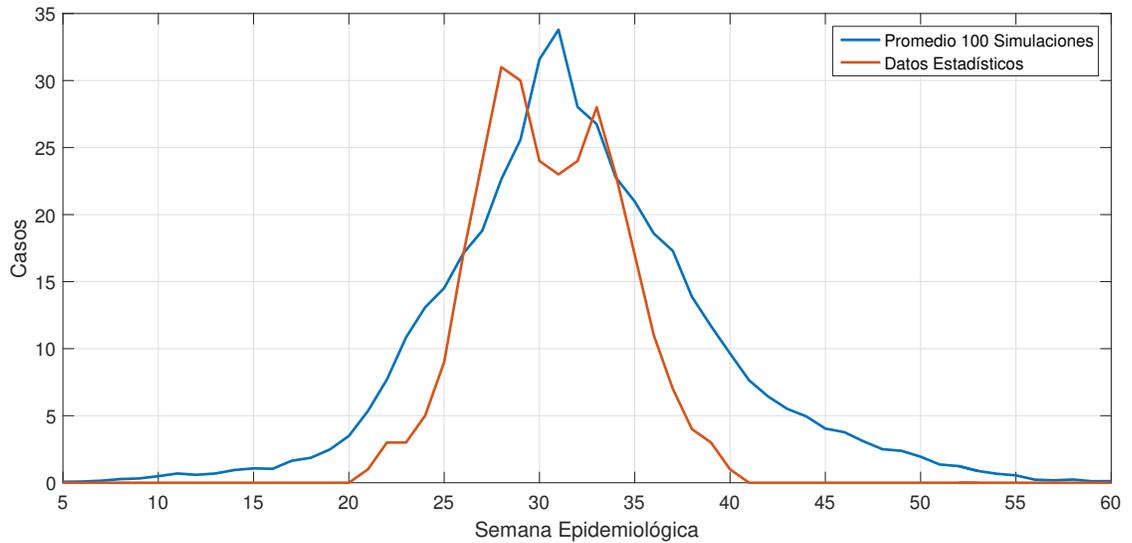
En las tablas **4-1** y **4-2** y en la gráfica **4-1** se pueden observar la comparación de resultados, encontrando una concordancia aceptable. Dado que se realizan 100 simulaciones diferentes la duración de la epidemia, el día de inicio, el pico epidemiológico y demás tienen comportamientos distintos, es decir, en algunas simulaciones la epidemia comienza antes en otras después, tiene duración más larga o más corta; por todo esto se obtiene un promedio ligeramente alargado hacia el comienzo y el fin de la epidemia, y por tanto, más casos sintomáticos e infectados. Para analizar el efecto estocástico de la validación se realizó el diagrama de cajas de la figura **4-2**, donde se puede ver como se distribuyen los resultados de las 100 simulaciones y los resultados se mantienen en un rango aceptable.

	Casos Sintomáticos	Casos de Infectados
Datos Estadísticos	292	-
Resultados 1 Simulación	351	15161
Resultados 100 Simulaciones	434	19202

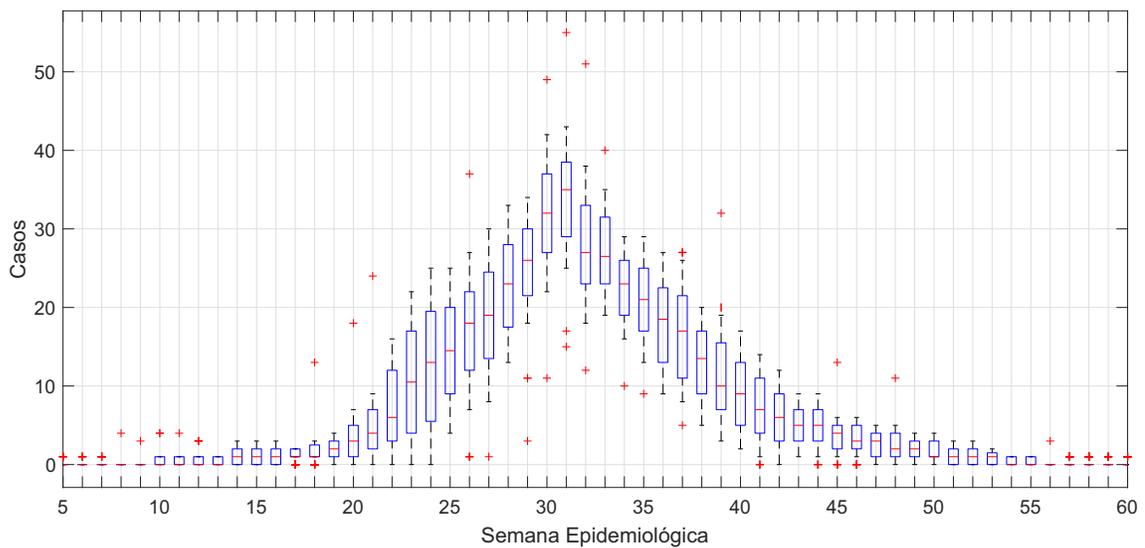
**Tabla 4-1:** Resultados 100 Simulaciones

	Síndromes Neurológicos	Desórdenes Neurológicos Congénitos
Datos Estadísticos	3	1
1 Simulación	6	2
100 Simulaciones	5.54	2.1

**Tabla 4-2:** Resultados 100 Simulaciones



**Figura 4-1:** Resultado 100 Simulaciones



**Figura 4-2:** Desviación de la media en 100 Simulaciones

## 4.2. Vacunación

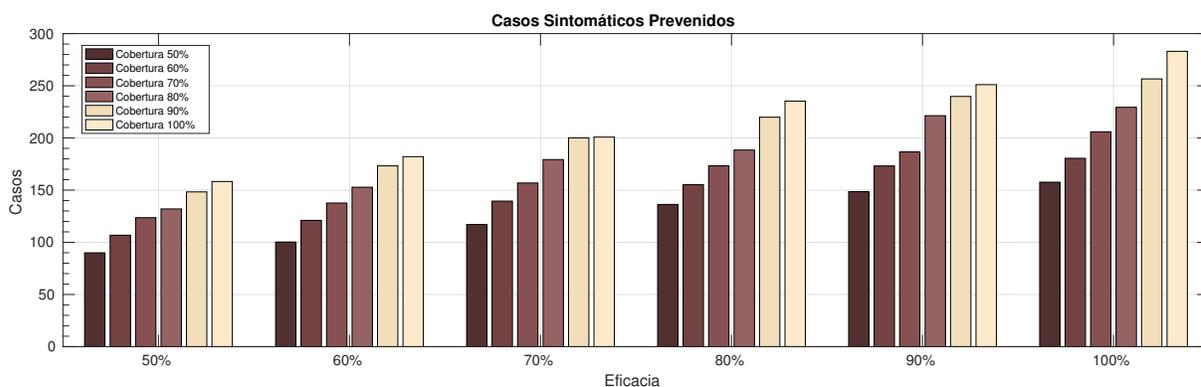
Se diseñaron dos escenarios distintos de vacunación. En el primero se supuso disponible una vacuna antes de que la epidemia comenzara en el país, de tal forma que se hicieran campañas de vacunación con distintas coberturas y eficacias. En el segundo escenario, se aplican las vacunas cuando comienzan a reportarse casos y se aplican una cantidad de vacunas para completar distintas coberturas con distintos valores de eficacia.

- *Cobertura* Se refiere a la proporción de personas en un rango de edad a las cuales se le aplicará la vacuna.
- *Eficacia* Se entiende como eficacia la probabilidad de que una vacuna logre inmunizar al agente o no. No se diseñaron experimentos con valores de eficiencia distintos al 100 %.
- *Eficiencia* Se entiende como la eficiencia de la vacuna el nivel de inmunidad que puede alcanzar el agente una vez vacunado. Si la eficiencia es del 100 % el agente es totalmente inmune al virus, pero si la eficiencia es menor, la probabilidad de contraer el virus es menor pero aún es posible el contagio.
- *Rango de Edad* El rango de edades en que se realizó la vacunación. Se diseñaron tres distintas campañas, desde 10 hasta 39 años, desde 10 hasta 24 años y desde 25 hasta 39 años.
- Se analizaron los resultados en relación a la cantidad de casos prevenidos, poniendo especial énfasis en la prevención de eventos neurológicos.

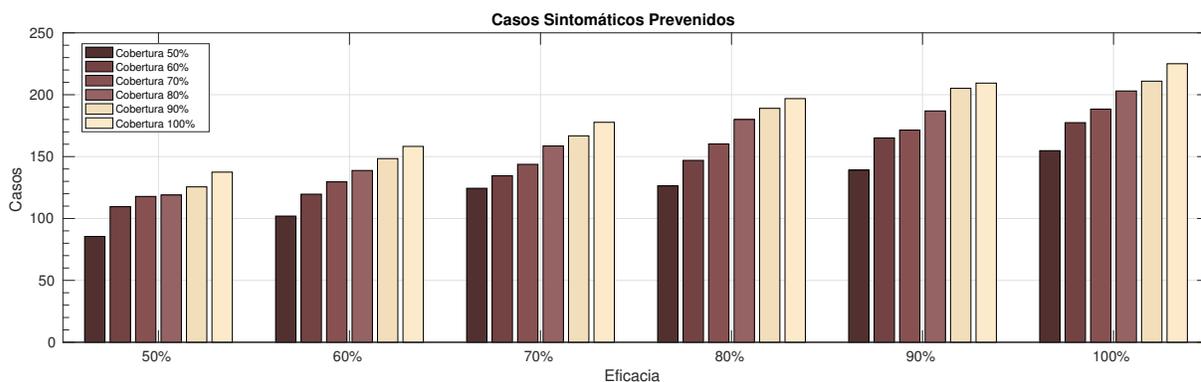
### 4.2.1. Escenario de Vacunación simultánea

Como se estableció anteriormente, se supuso el escenario en el que se cuenta con una vacuna disponible en el momento en que se reportan los primeros casos, con eficiencia del 100 % y se aplica a personas en el rango de edad con distintos valores de eficacia y de cobertura.

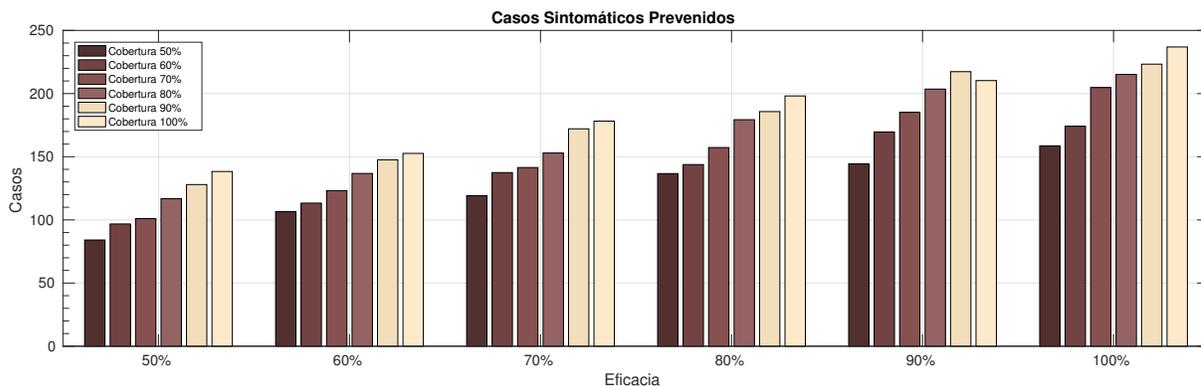
**Casos Sintomáticos**



**Figura 4-3:** Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años



**Figura 4-4:** Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años

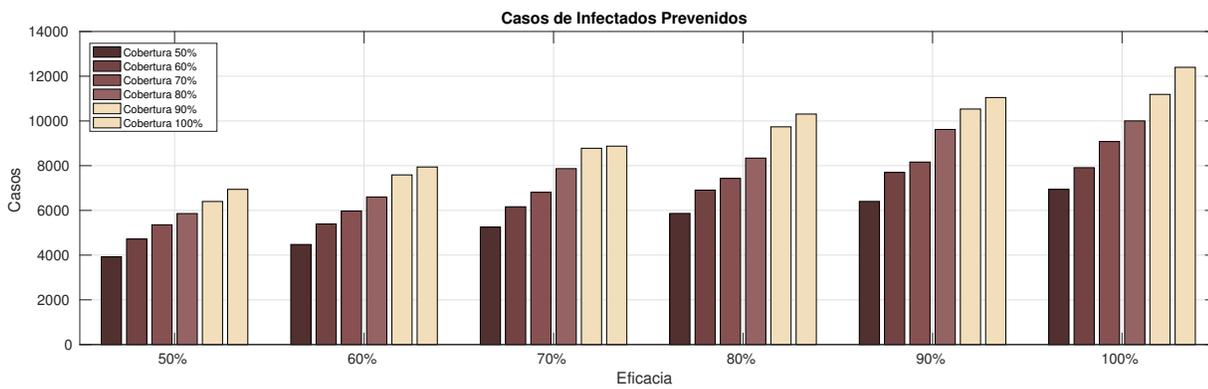


**Figura 4-5:** Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años

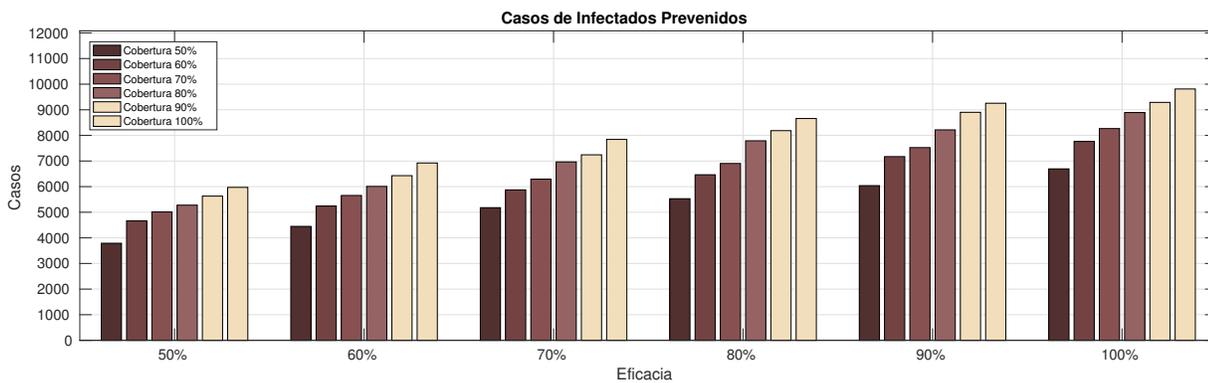
Vacunando a personas entre los 10 y 39 años se logra prevenir al menos un 65% de los casos sintomáticos aplicando un promedio de 107900 vacunas. Si se vacunan personas entre los

10 y 24 años se alcanza una prevención no mayor al 52 % aplicando unas 62160 vacunas, mientras que se necesitan más de 45700 vacunas aplicadas en personas entre 25 y 39 años para alcanzar una prevención máxima del 54 %.

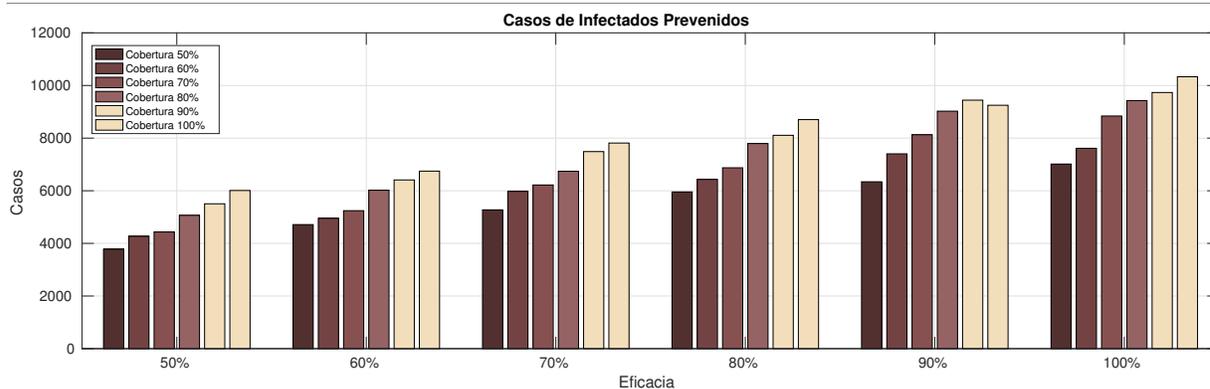
### Casos Infectados



**Figura 4-6:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años



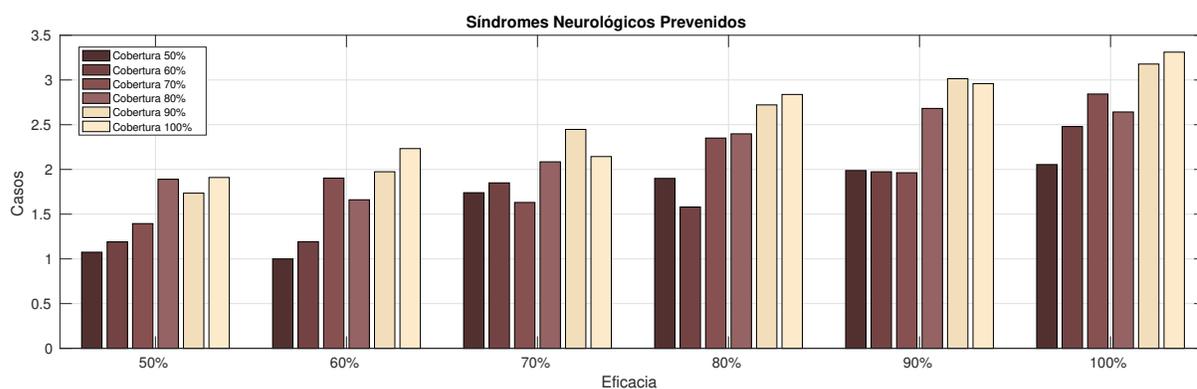
**Figura 4-7:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años



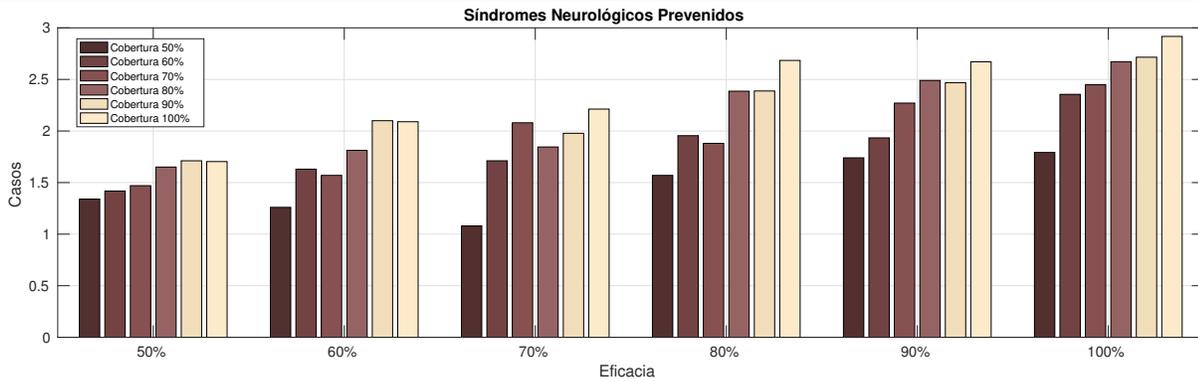
**Figura 4-8:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años

Vacunando a personas entre los 10 y 39 años se logra prevenir menor al 65% de los casos de personas infectadas (sintomáticas y no sintomáticas) aplicando un promedio de 107900 vacunas. Si se vacunan personas entre los 10 y 24 años se alcanza una prevención no mayor al 52% aplicando unas 62160 vacunas, mientras que se necesitan más de 45700 vacunas aplicadas en personas entre 25 y 39 años para alcanzar una prevención máxima del 54%. Se observa el mismo comportamiento en cuanto a porcentaje de prevención con los casos sintomáticos.

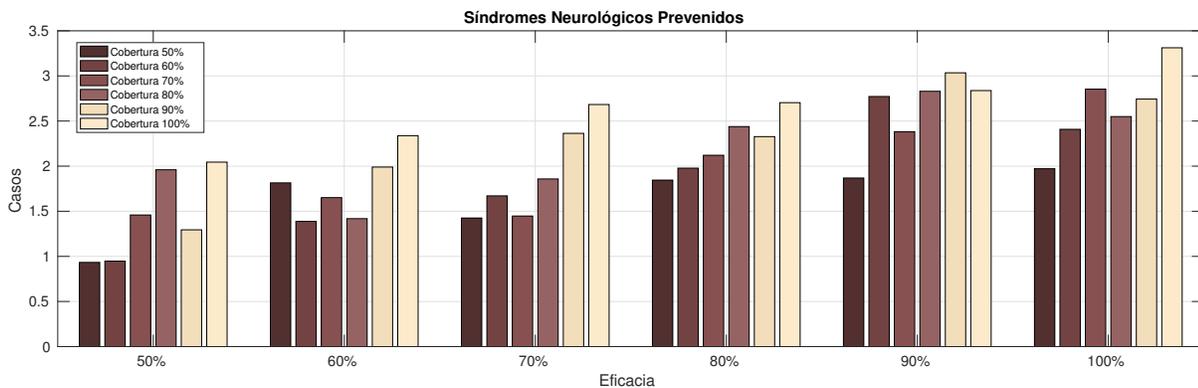
## Síndromes Neurológicos



**Figura 4-9:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años



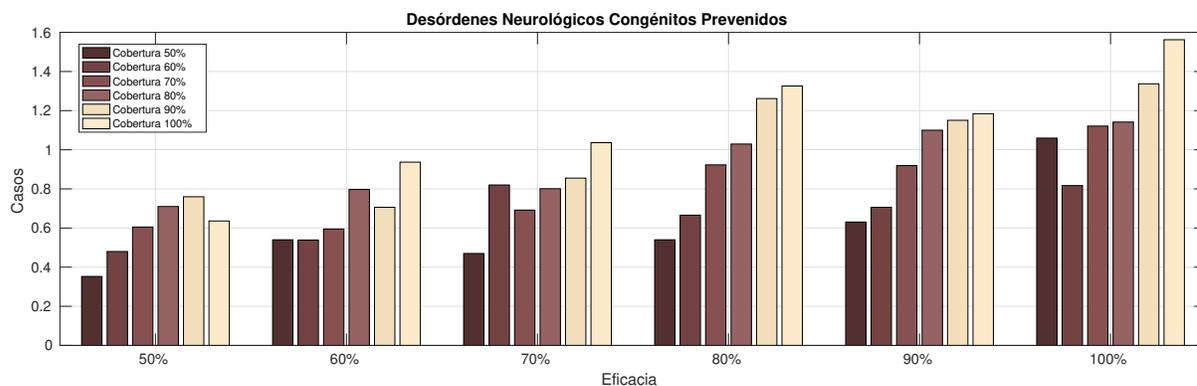
**Figura 4-10:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años



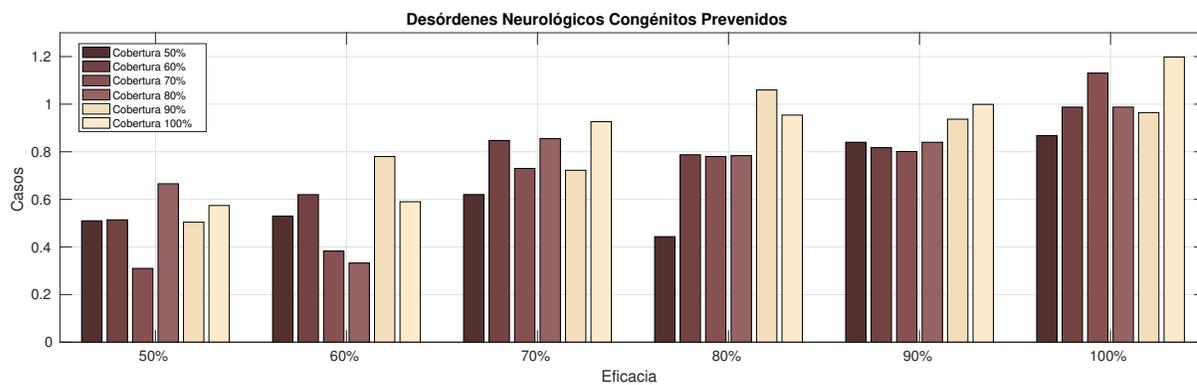
**Figura 4-11:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años

Vacunando a personas entre los 10 y 39 años se logra prevenir menor al 60 % de los casos de síndromes neurológicos como el Guillain-Barré; aplicando un promedio de 107900 vacunas. Si se vacunan personas entre los 10 y 24 años se alcanza una prevención no mayor al 54 % aplicando unas 62160 vacunas, mientras que se necesitan más de 45700 vacunas aplicadas en personas entre 25 y 39 años para alcanzar una prevención máxima del 60 %.

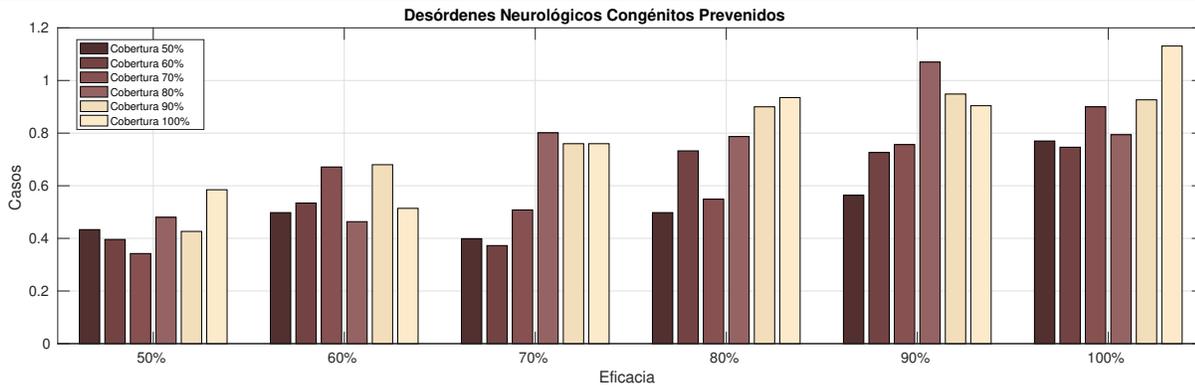
**Desórdenes Neurológicos Congénito**



**Figura 4-12:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años



**Figura 4-13:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años



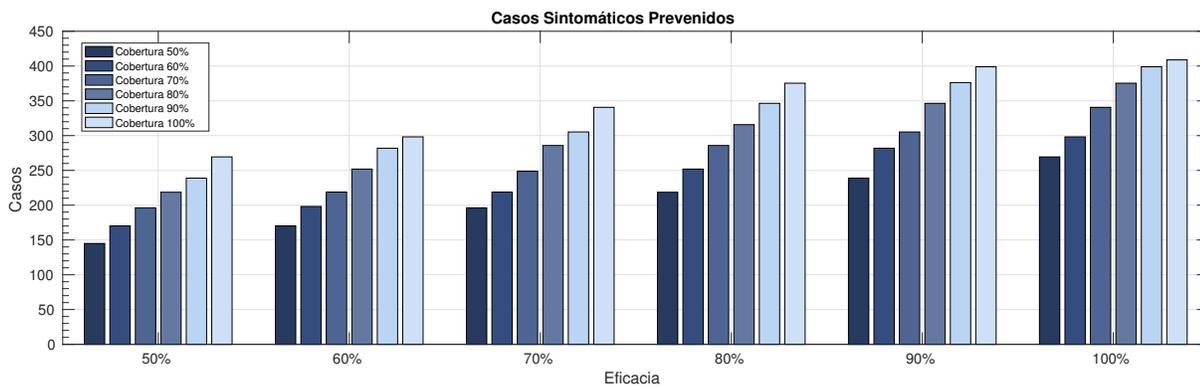
**Figura 4-14:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años

Vacunando a personas entre los 10 y 39 años se logra prevenir menor al 74% de los casos de desórdenes neurológicos congénitos tales como la microcefalia, aplicando un promedio de 107900 vacunas. Si se vacunan personas entre los 10 y 24 años se alcanza una prevención no mayor al 57% aplicando unas 62160 vacunas, mientras que se necesitan más de 45700 vacunas aplicadas en personas entre 25 y 39 años para alcanzar una prevención máxima del 54%.

### 4.2.2. Escenario de Vacunación previa

Como se estableció anteriormente, se supuso el escenario en el que se cuenta con una vacuna disponible antes de la llegada del virus al país, con eficiencia del 100% y se aplica a personas en el rango de edad con distintos valores de eficacia y de cobertura.

### Casos Sintomáticos



**Figura 4-15:** Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años

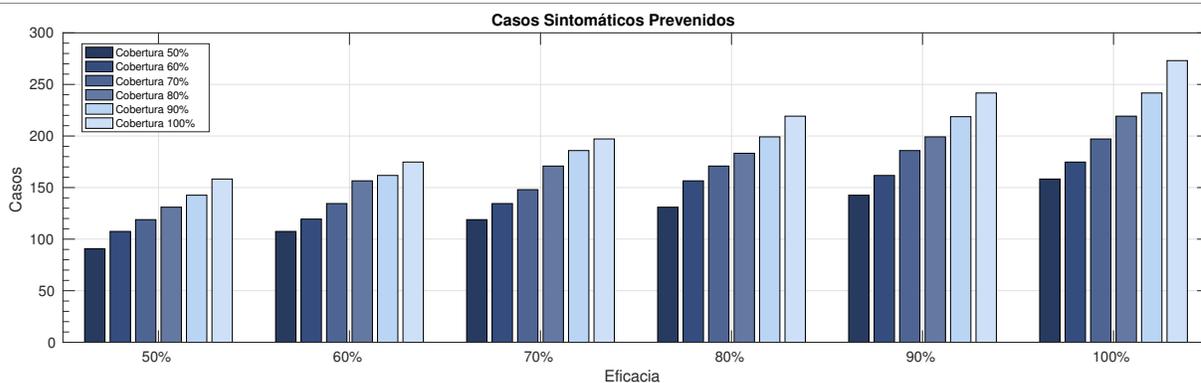


Figura 4-16: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años

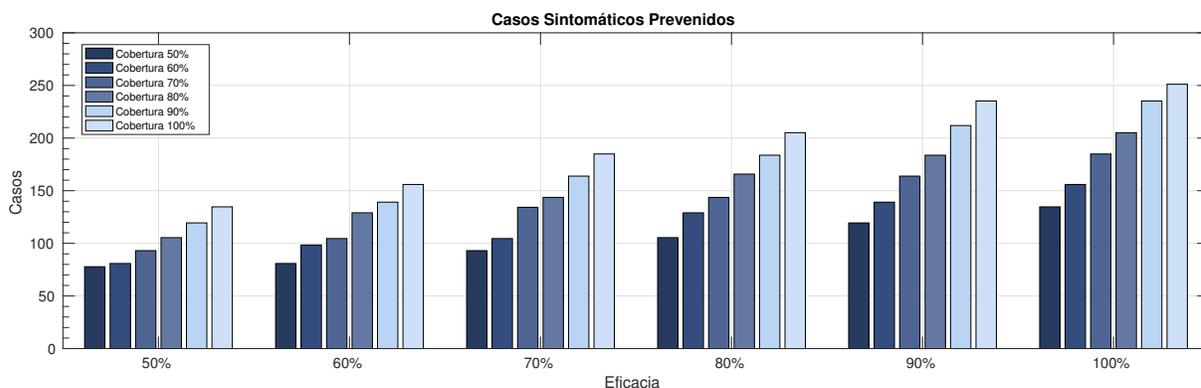


Figura 4-17: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años

Vacunando a personas entre los 10 y 39 años se logra prevenir menor al 95% de los casos sintomáticos aplicando un promedio de 107900 vacunas. Si se vacunan personas entre los 10 y 24 años se alcanza una prevención no mayor al 63% aplicando unas 62160 vacunas, mientras que se necesitan más de 45700 vacunas aplicadas en personas entre 25 y 39 años para alcanzar una prevención máxima del 58%.

Casos Infectados

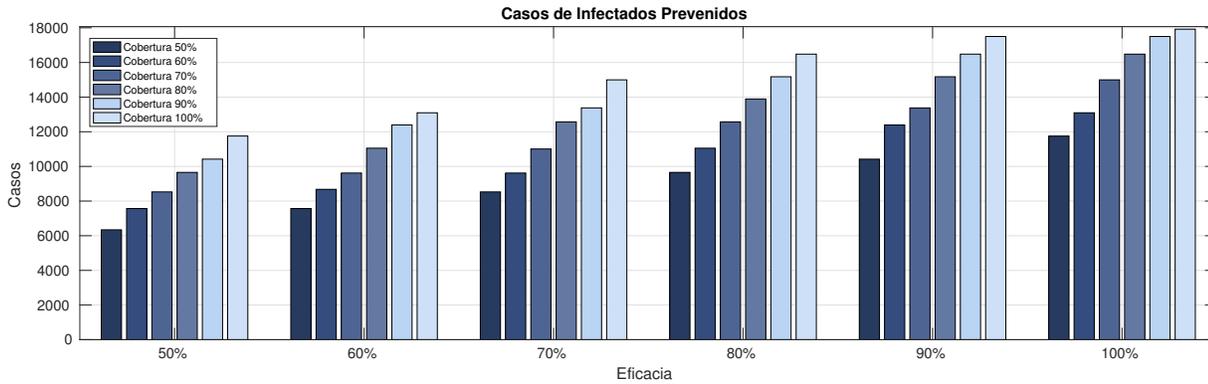


Figura 4-18: Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años

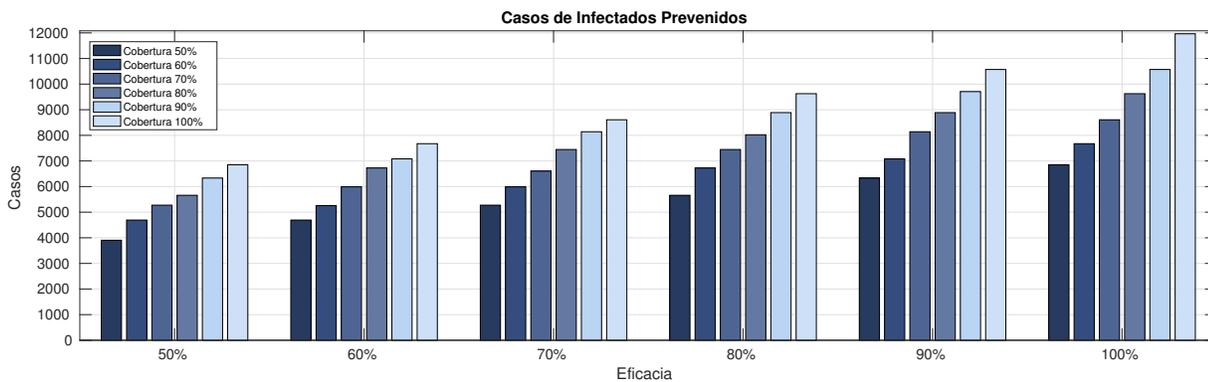


Figura 4-19: Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años

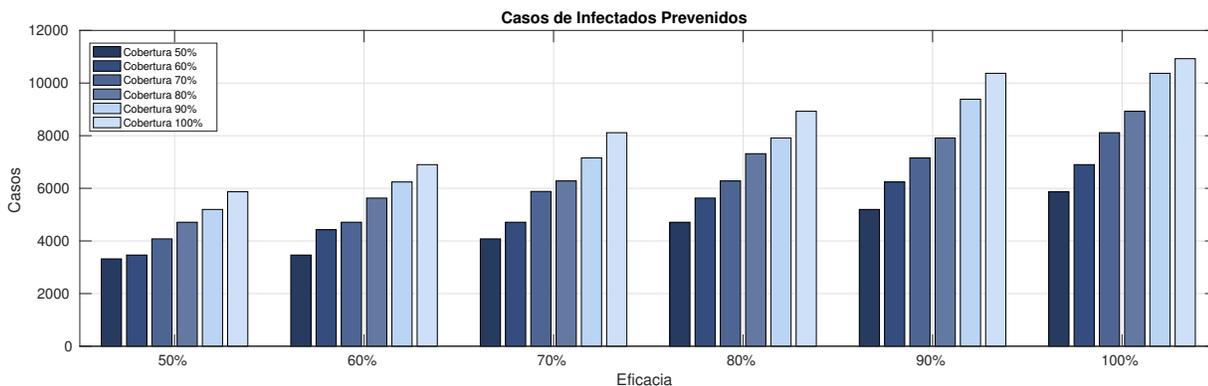


Figura 4-20: Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años

Vacunando a personas entre los 10 y 39 años se logra prevenir menor al 94% de los casos de infectados aplicando un promedio de 107900 vacunas. Si se vacunan personas entre los

10 y 24 años se alcanza una prevención no mayor al 63 % aplicando unas 62160 vacunas, mientras que se necesitan más de 45700 vacunas aplicadas en personas entre 25 y 39 años para alcanzar una prevención máxima del 57 %. Se observa que el resultado en términos de prevención de casos es muy similar al de los casos sintomáticos.

## Síndromes Neurológicos

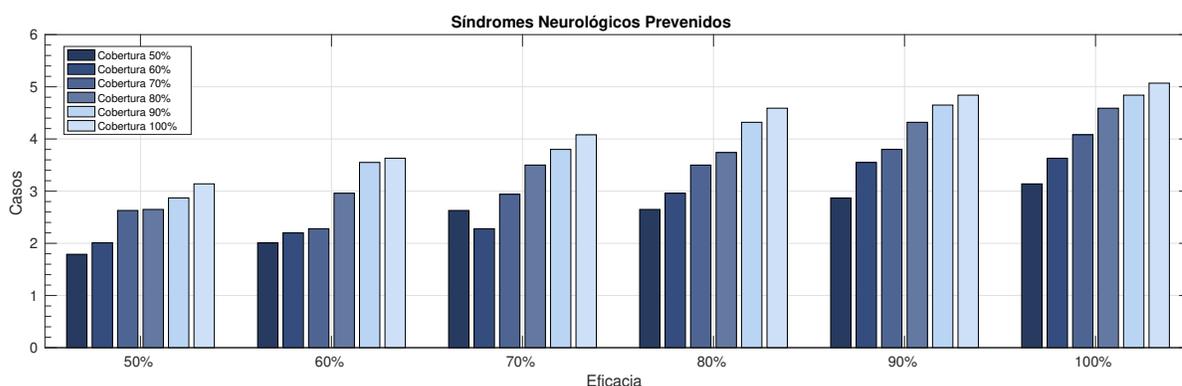


Figura 4-21: Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años

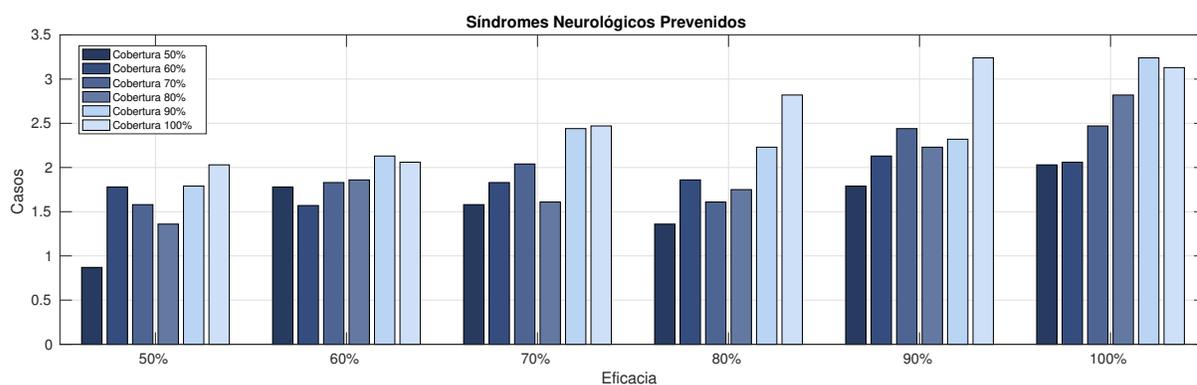
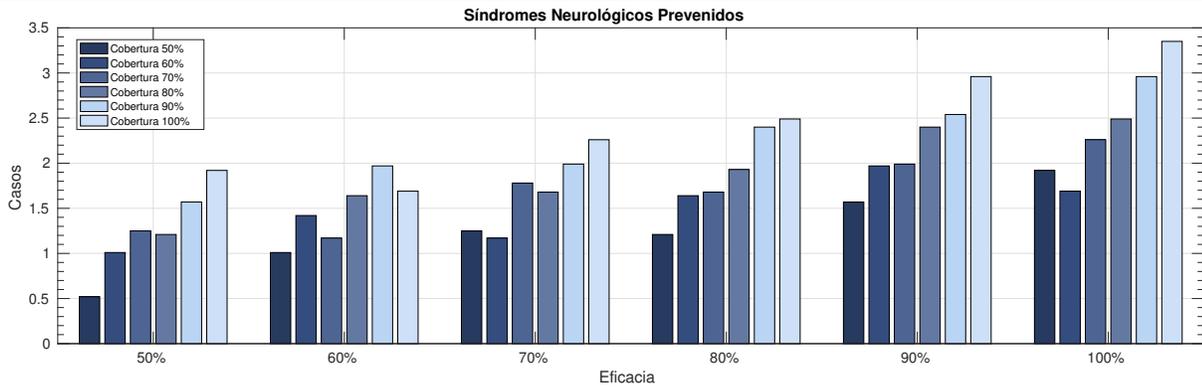


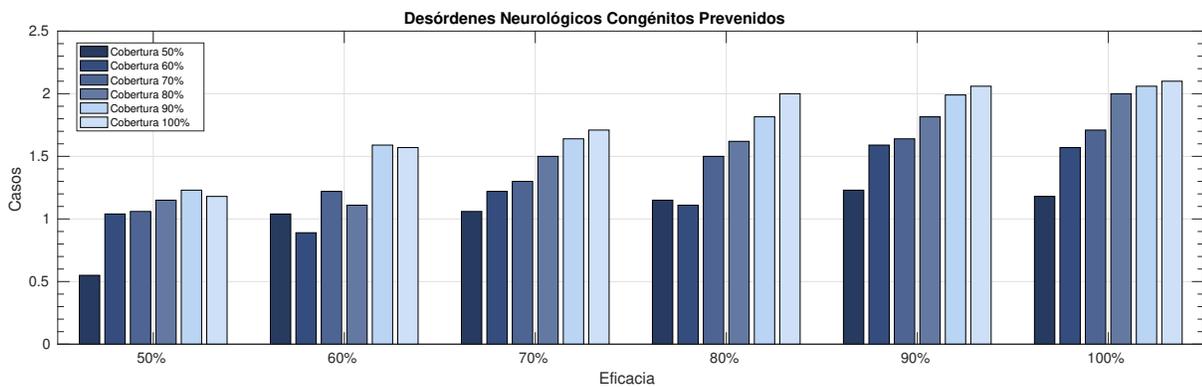
Figura 4-22: Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años



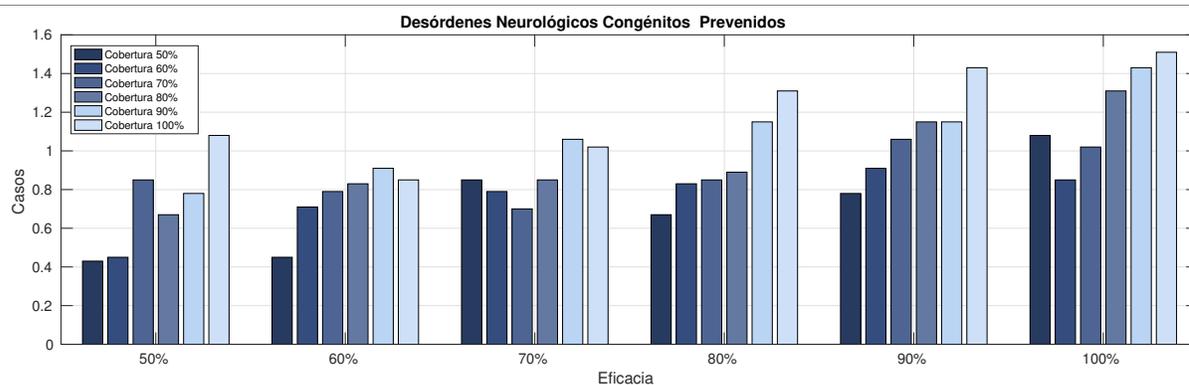
**Figura 4-23:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años

Vacunando a personas entre los 10 y 39 años se logra prevenir menor al 92 % de los casos de síndromes neurológicos como el Guillain-Barré; aplicando un promedio de 107900 vacunas. Si se vacunan personas entre los 10 y 24 años se alcanza una prevención no mayor al 57% aplicando unas 62160 vacunas, mientras que se necesitan más de 45700 vacunas aplicadas en personas entre 25 y 39 años para alcanzar una prevención máxima del 60%.

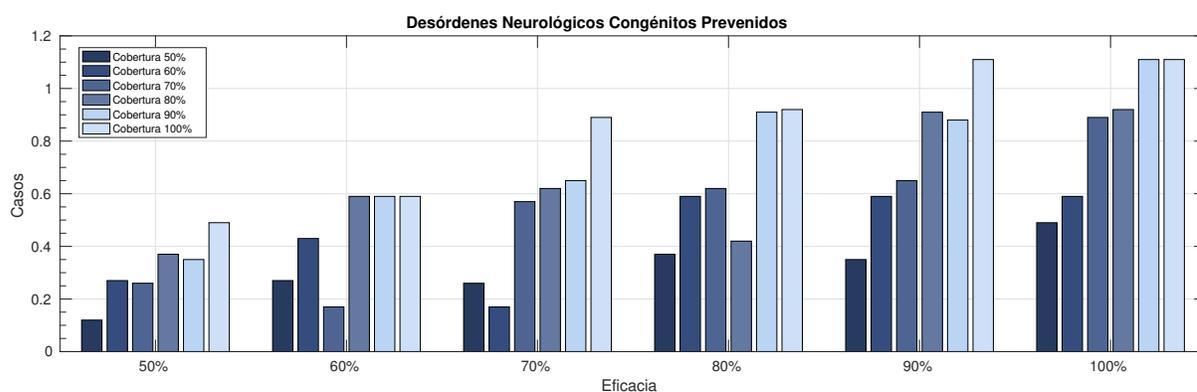
### Desórdenes Neurológicos Congénito



**Figura 4-24:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años



**Figura 4-25:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años



**Figura 4-26:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años

Vacunando a personas entre los 10 y 39 años se logra prevenir todos los casos de desórdenes neurológicos congénitos tales como la microcefalia, vacunando a todas las personas en el rango de edad. Si se vacunan personas entre los 10 y 24 años se alcanza una prevención no mayor al 72% aplicando unas 62160 vacunas, mientras que se necesitan más de 45700 vacunas aplicadas en personas entre 25 y 39 años para alcanzar una prevención máxima del 53%.

### 4.2.3. Escenario de Vacunación por género

Luego de realizar los escenarios de vacunación por rangos de edad se procedió a realizar vacunas según el género. Se muestran a continuación los resultados en cada caso.

## Vacunación en Mujeres

### Casos Sintomáticos

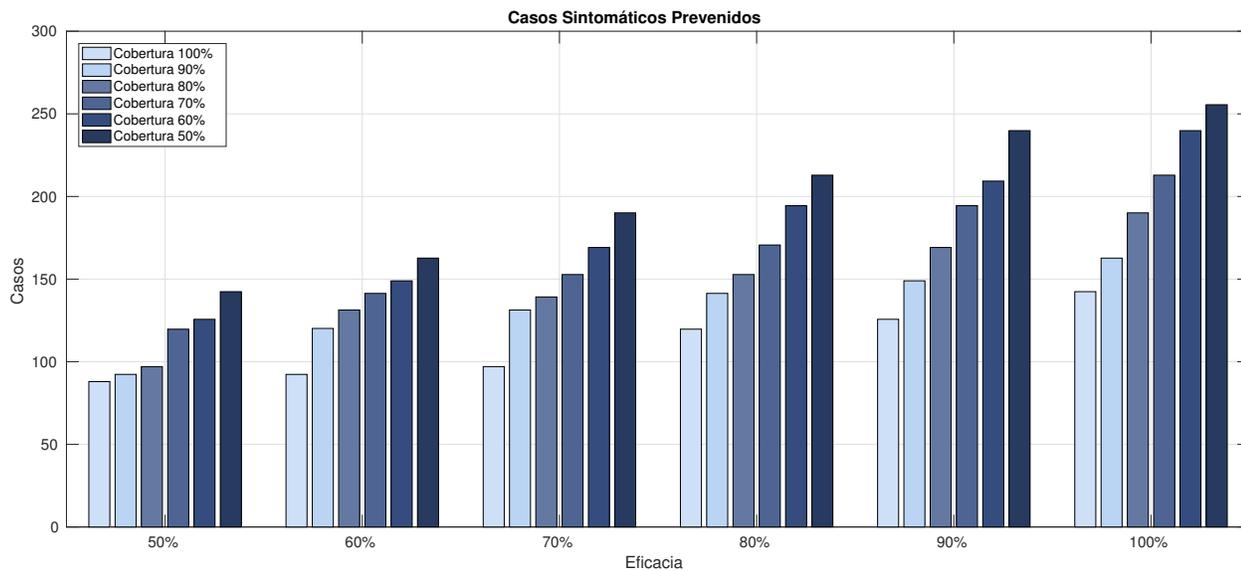


Figura 4-27: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 39 años

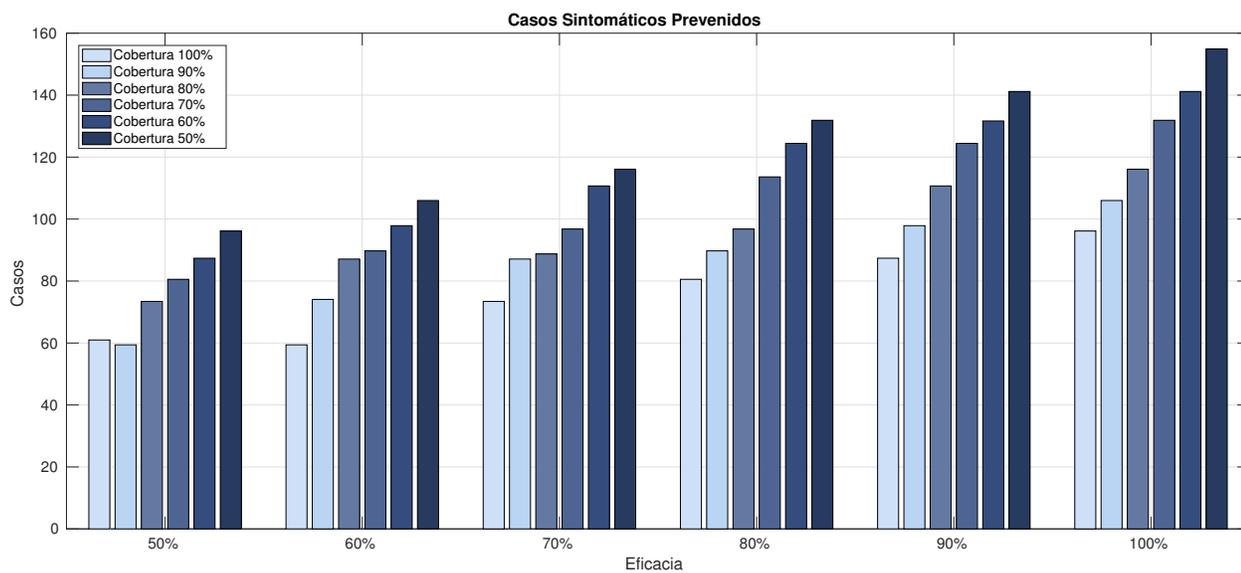


Figura 4-28: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 24 años

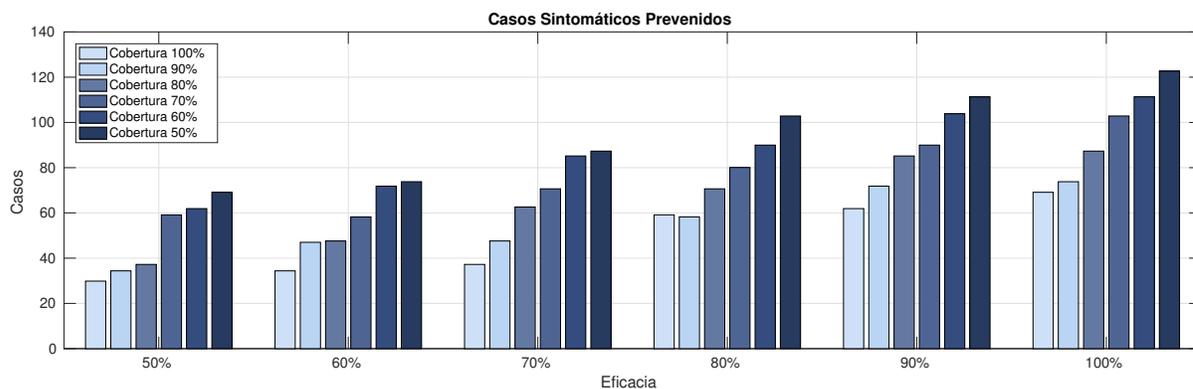


Figura 4-29: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 25 y 39 años

Aplicando vacunas a mujeres en el rango de 10 a 39 años, se alcanza una prevención de 58 % mientras que si se vacunan mujeres entre 10 y 24 años se alcanza un 36 % de prevención y con mujeres entre 25 y 39 años un 28 %, hay una ligera diferencia entre vacunar mujeres entre 10 y 24 años o entre 25 y 39 años de alrededor del 8 % siendo mejor vacunar en el primer rango.

### Casos Infectados

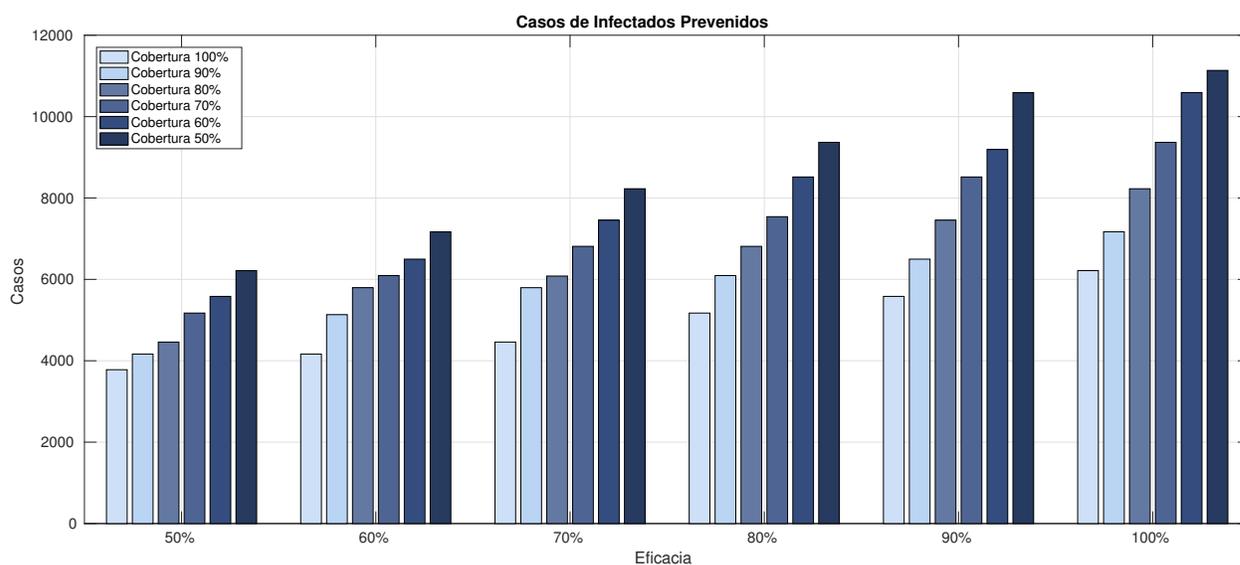
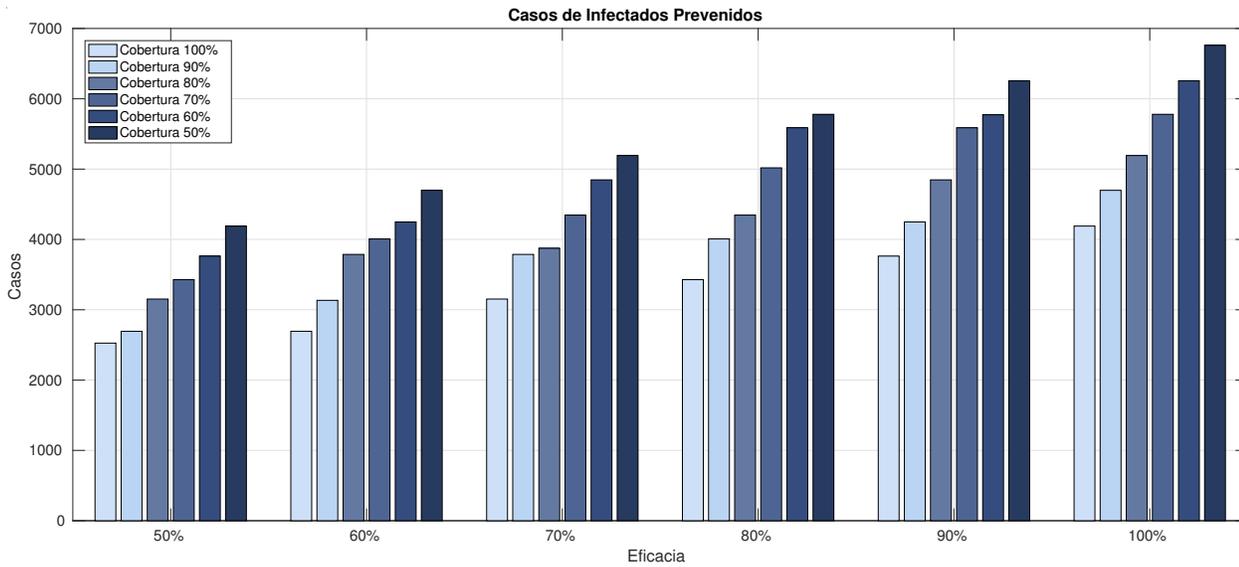
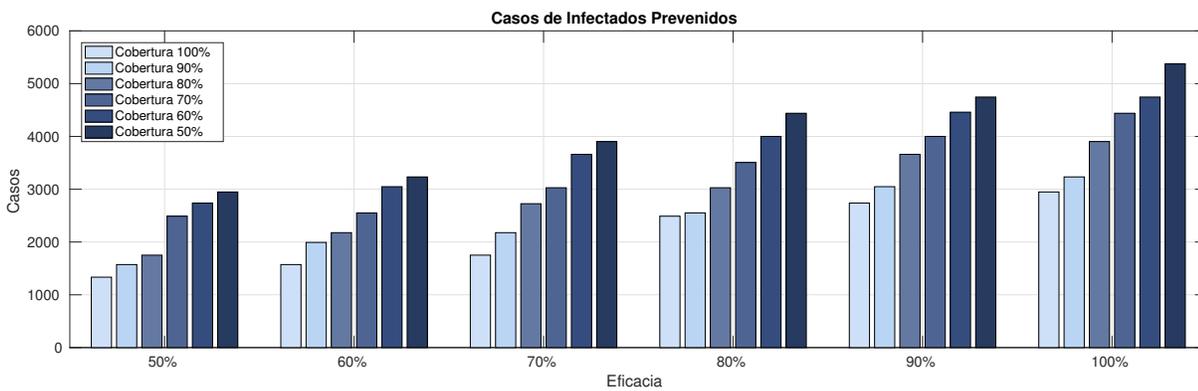


Figura 4-30: Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 39 años



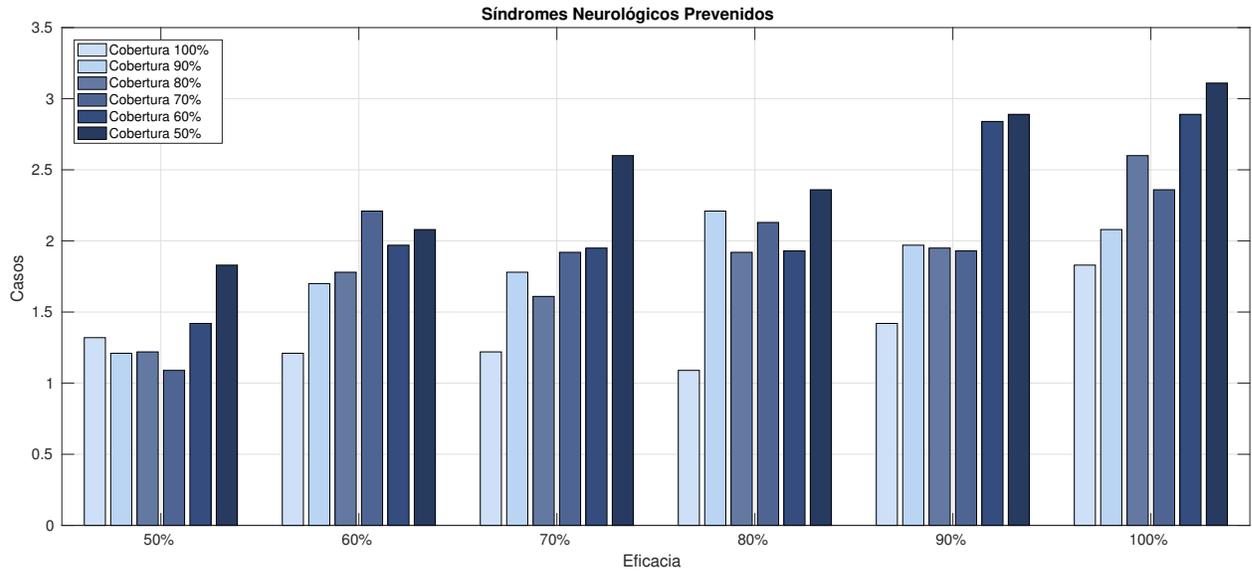
**Figura 4-31:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 24 años



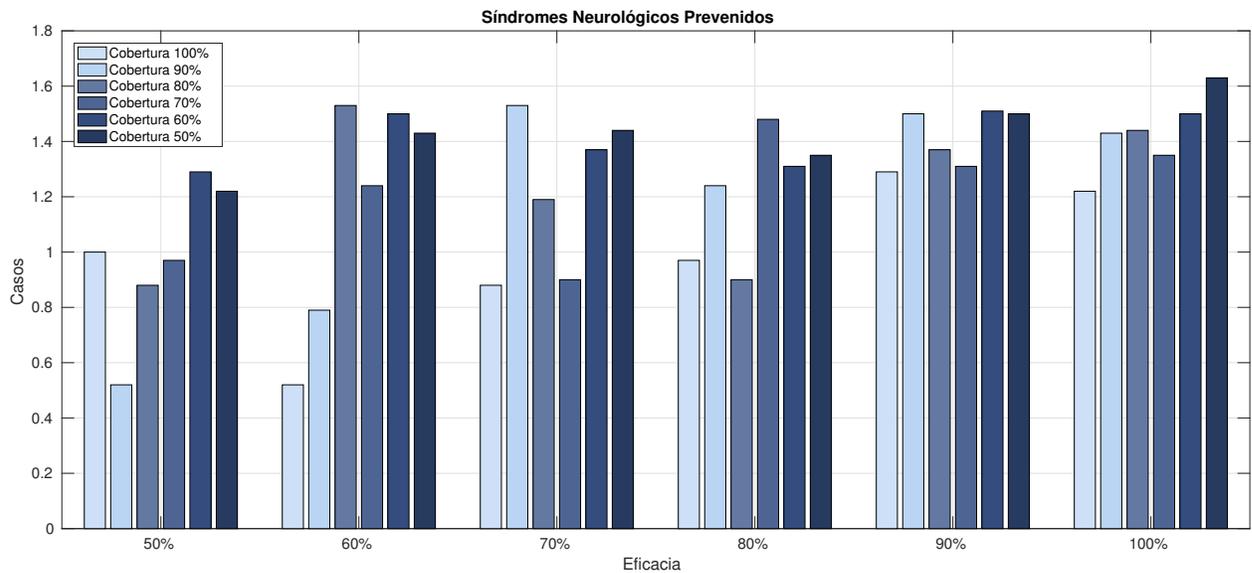
**Figura 4-32:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 25 y 39 años

Aplicando vacunas a mujeres en el rango de 10 a 39 años, se alcanza una prevención de 58% mientras que si se vacunan mujeres entre 10 y 24 años se alcanza un 35% de prevención y con mujeres entre 25 y 39 años un 28%, hay una ligera diferencia entre vacunar mujeres entre 10 y 24 años o entre 25 y 39 años de alrededor del 8% siendo mejor vacunar en el primer rango.

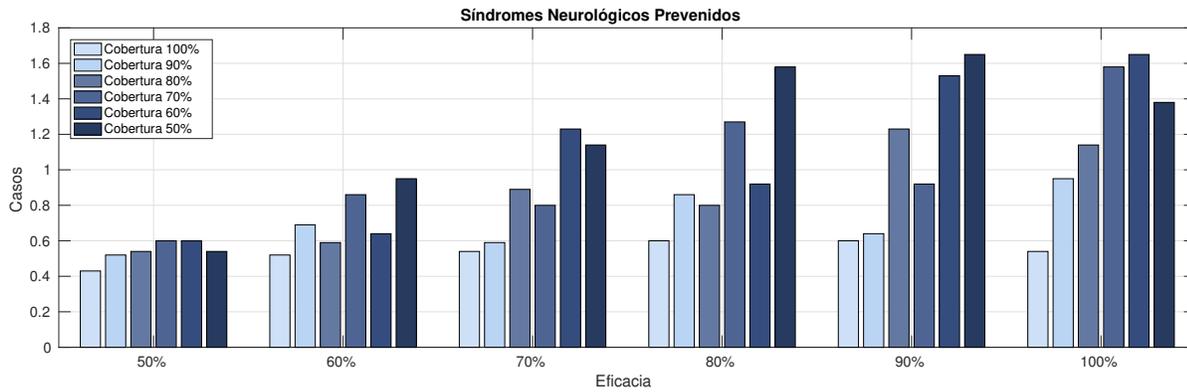
**Síndromes Neurológicos**



**Figura 4-33:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 39 años



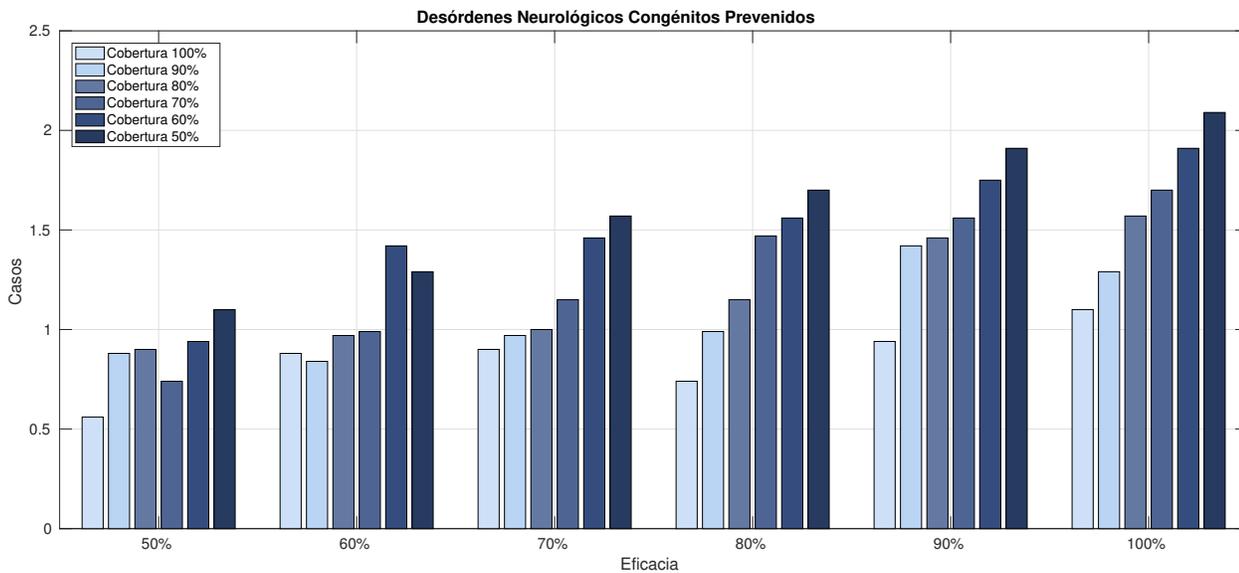
**Figura 4-34:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 24 años



**Figura 4-35:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 25 y 39 años

Como es de esperarse al disminuir el porcentaje de prevención en casos sintomáticos la cantidad de síndromes neurológicos prevenidos se reduce en igual proporción alcanzando un máximo de 56 % vacunando a todas las mujeres en el rango entre 10 y 39 años.

### Desórdenes Neurológicos Congénito



**Figura 4-36:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 39 años

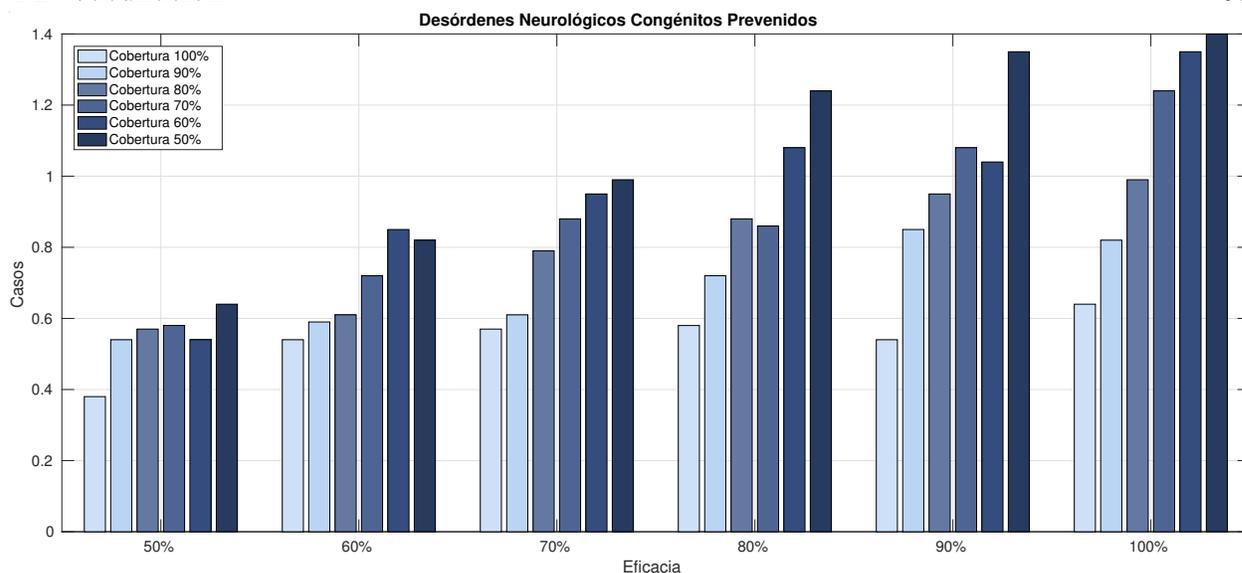


Figura 4-37: Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 24 años

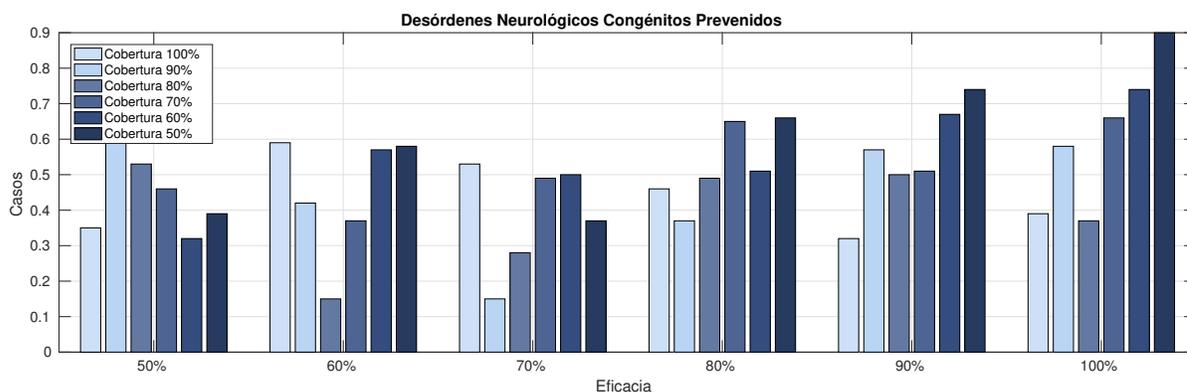


Figura 4-38: Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 25 y 39 años

Se puede observar que es posible prevenir la totalidad de casos de desórdenes neurológicos congénitos vacunando a todas las mujeres en el rango entre 10 y 39 años, lo que resulta una reducción de 51240 vacunas necesarias para lograr el efecto. Si se vacunan mujeres entre los 10 y 24 años se puede alcanzar un porcentaje de prevención de 66% y vacunando mujeres entre los 25 y 39 años un reducción de casos del 43%.

## Vacunación en Hombres

### Casos Sintomáticos

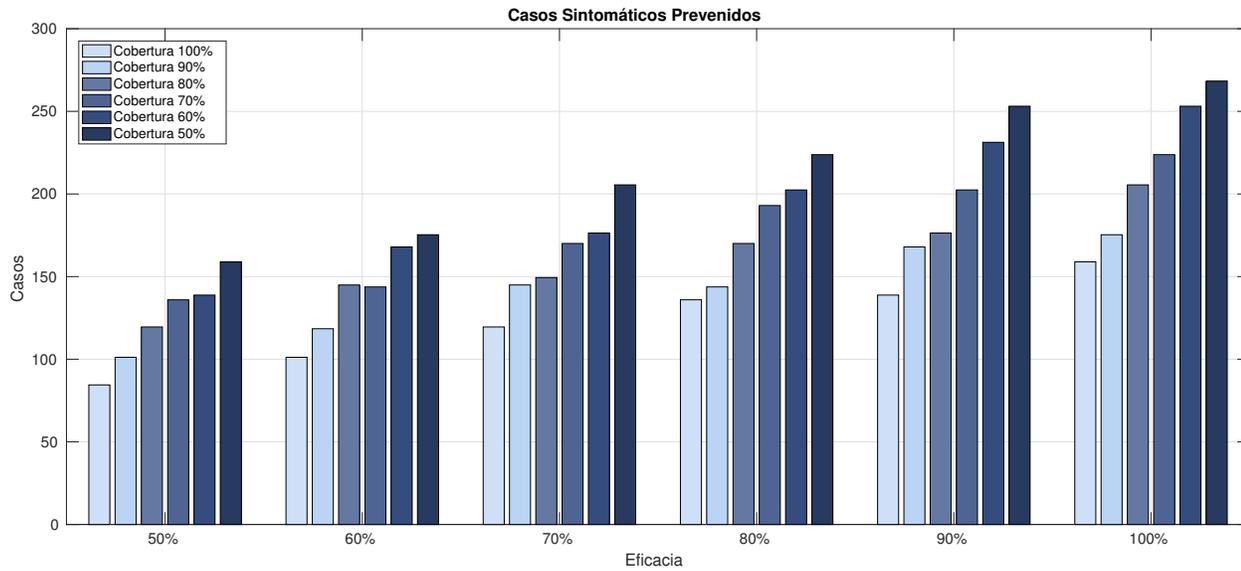


Figura 4-39: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 39 años

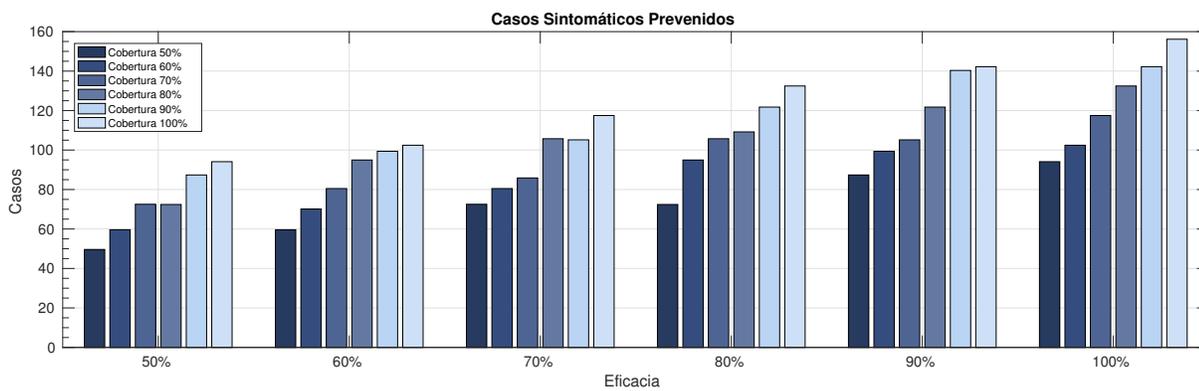
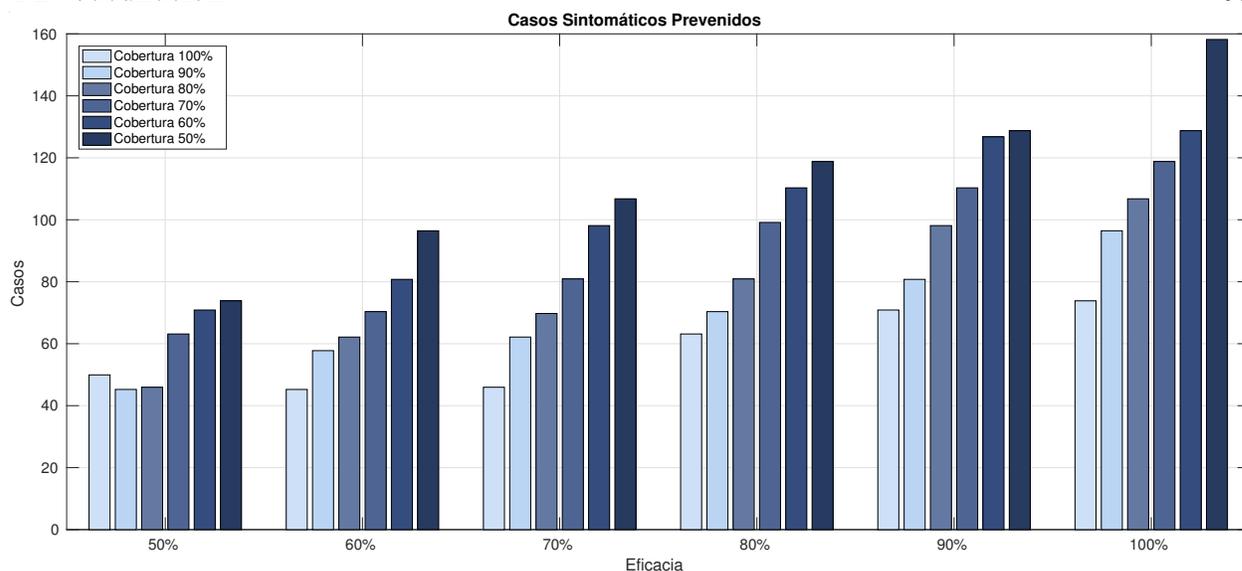


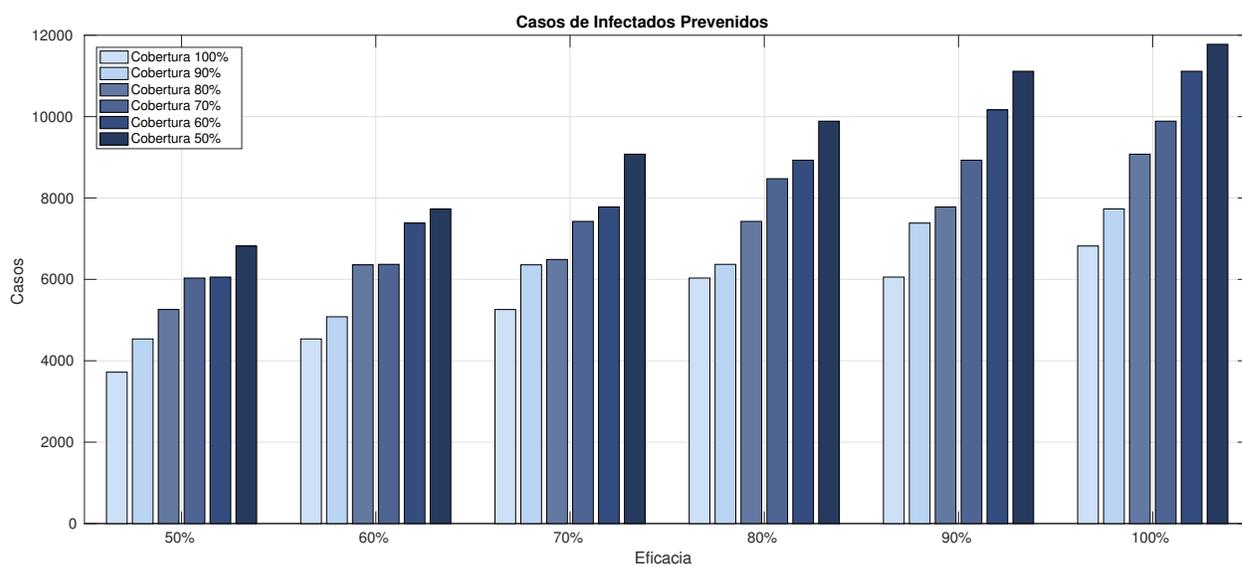
Figura 4-40: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 24 años



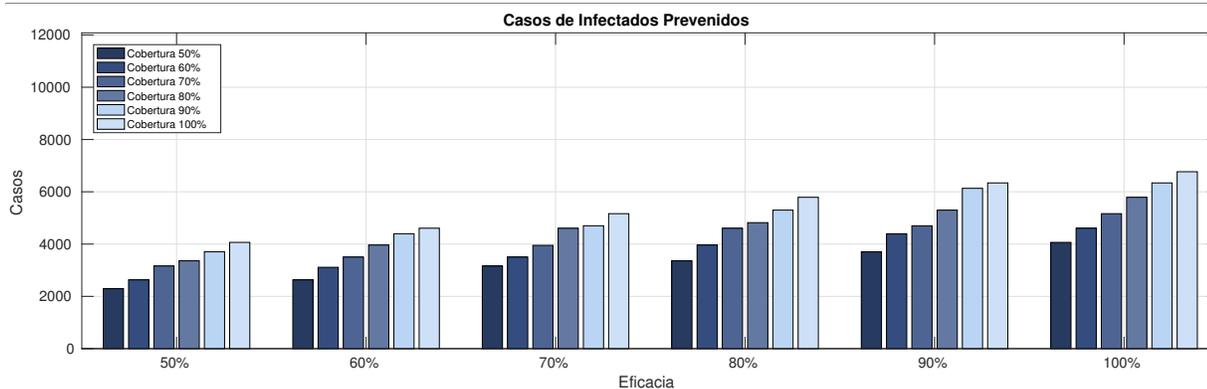
**Figura 4-41:** Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 25 y 39 años

Aplicando vacunas a mujeres en el rango de 10 a 39 años, se alcanza una prevención de 62 % mientras que si se vacunan mujeres entre 10 y 24 años se alcanza un 36 % de prevención y con mujeres entre 25 y 39 años un 36 %, no se encontró diferencia al vacunar hombres entre 10 y 24 años o entre 25 y 39 años.

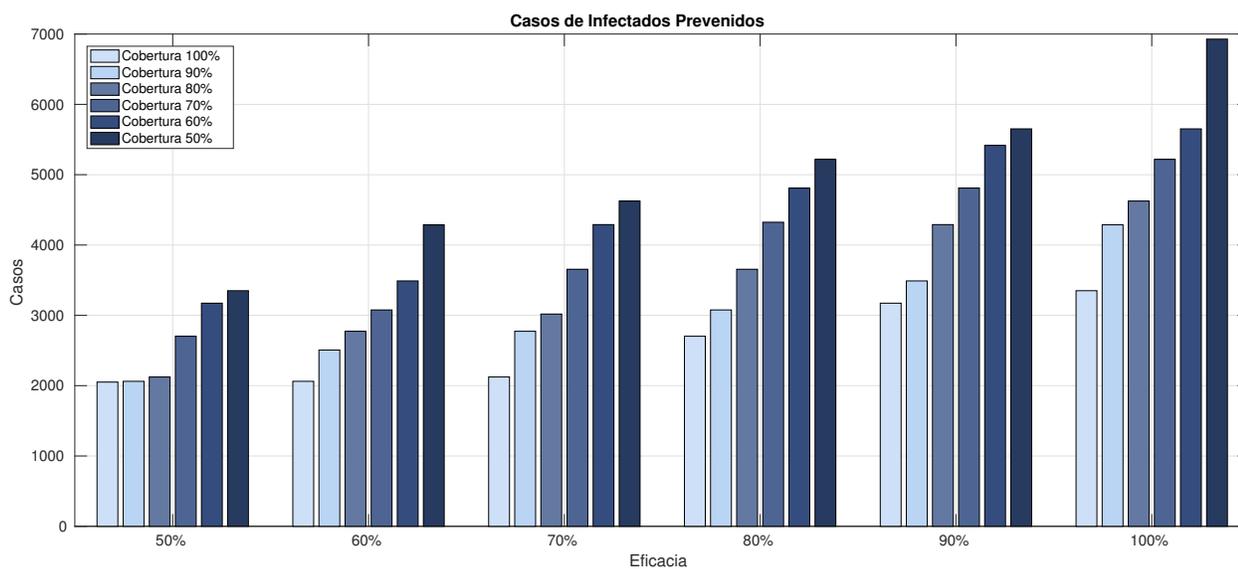
### Casos Infectados



**Figura 4-42:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 39 años

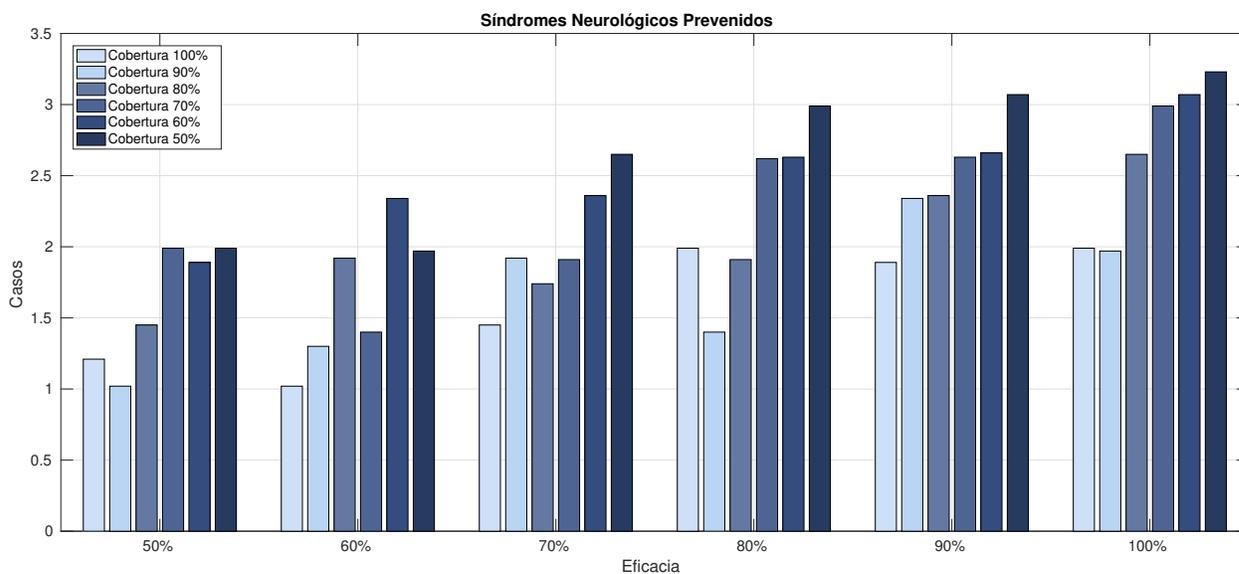


**Figura 4-43:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 24 años

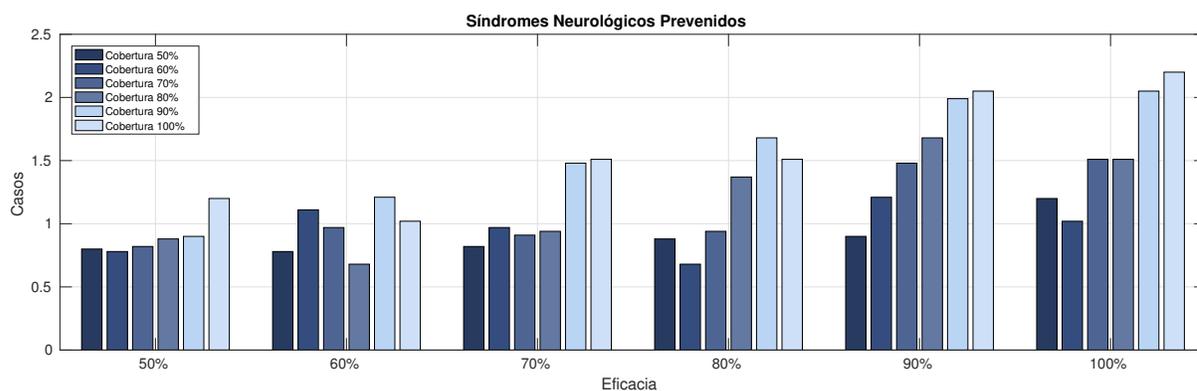


**Figura 4-44:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en hombres entre 25 y 39 años

Aplicando vacunas a mujeres en el rango de 10 a 39 años, se alcanza una prevención de 61 % mientras que si se vacunan mujeres entre 10 y 24 años se alcanza un 35% de prevención y con mujeres entre 25 y 39 años un 36 %, no se encontró diferencia al vacunar hombres entre 10 y 24 años o entre 25 y 39 años.

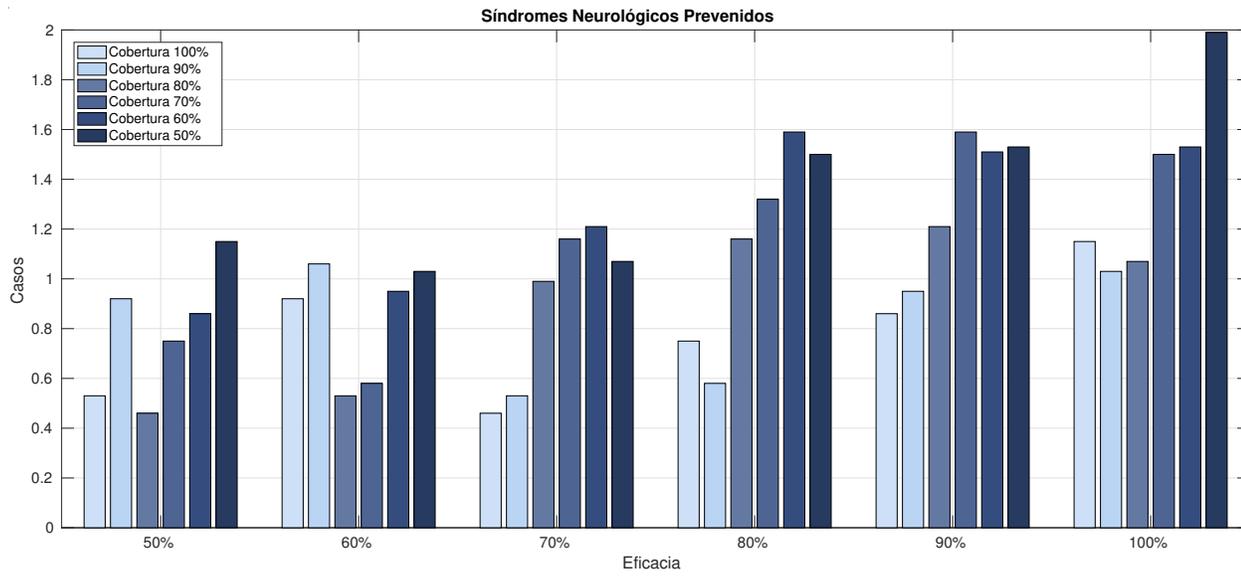
**Síndromes Neurológicos**

**Figura 4-45:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 39 años



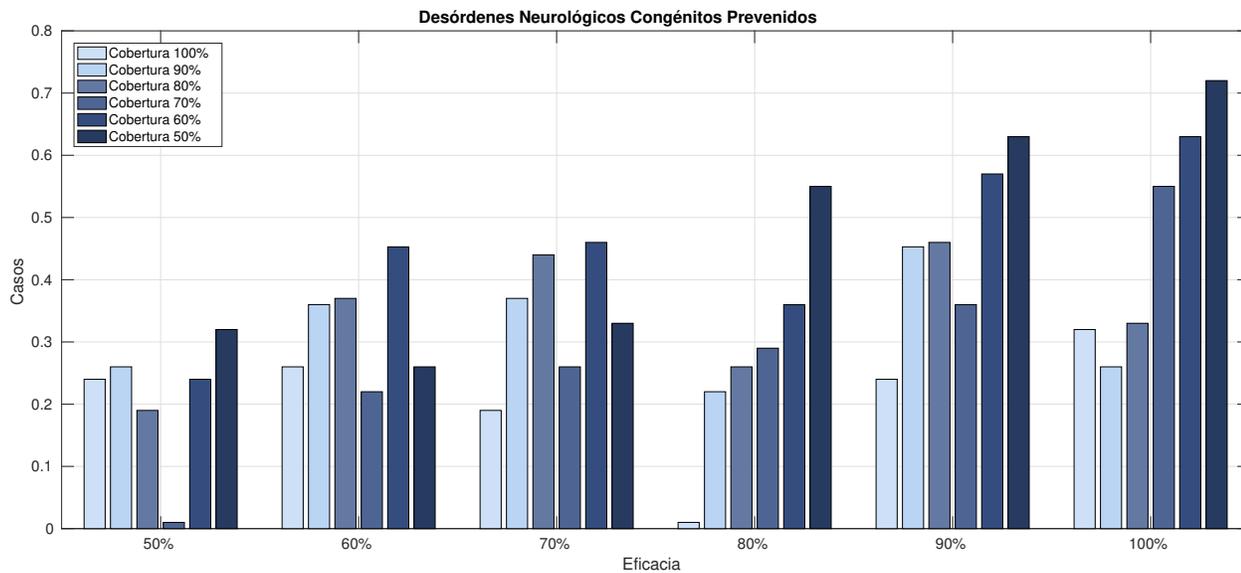
**Figura 4-46:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 24 años

Se puede observar, como ya se había señalado, que al disminuir el número de personas que han sido vacunadas la cantidad de casos prevenidos se reduce. Aplicando vacunas a mujeres en el rango de 10 a 39 años, se alcanza una prevención de 58% mientras que si se vacunan mujeres entre 10 y 24 años se alcanza un 40% de prevención y con mujeres entre 25 y 39 años un 39%, nuevamente no hay una diferencia significativa en vacunar hombres entre 10 y 24 años o entre 25 y 39 años.

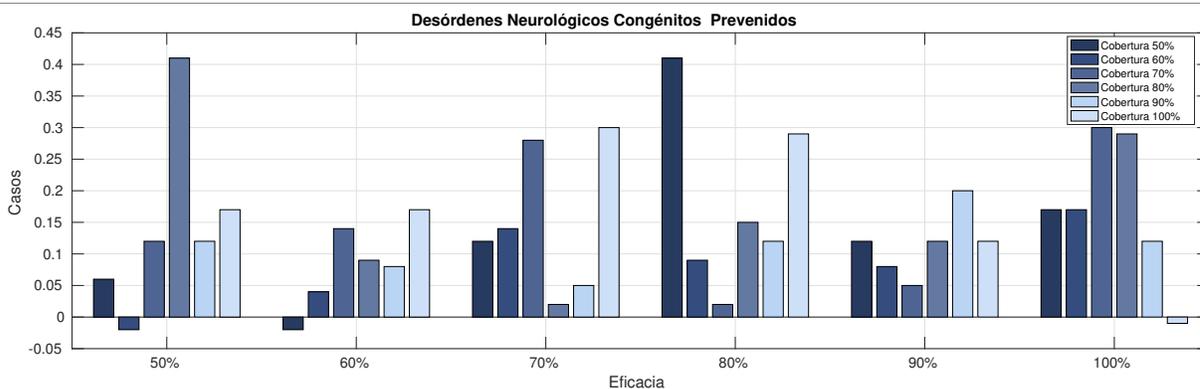


**Figura 4-47:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 25 y 39 años

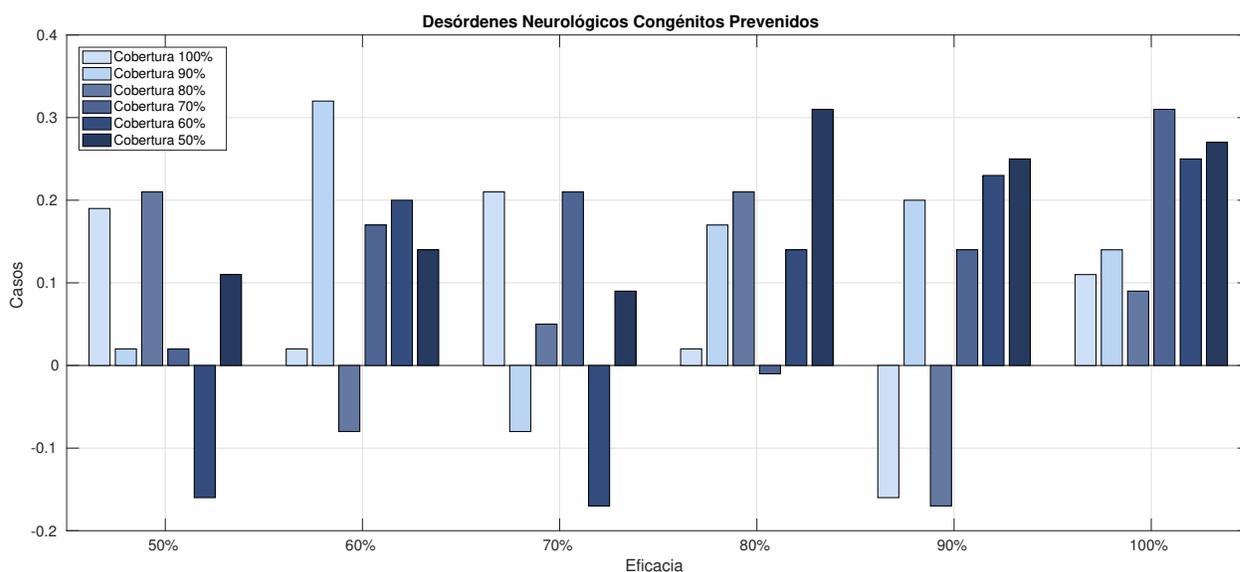
### Desórdenes Neurológicos Congénito



**Figura 4-48:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 39 años



**Figura 4-49:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 24 años



**Figura 4-50:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 25 y 39 años

Se puede observar que no existe una reducción considerable en la cantidad de casos de desórdenes neurológicos congénitos vacunando hombres en alguno de los rangos de edad seleccionados para la prueba, por lo que se puede concluir que en miras de prevenir los desórdenes neurológicos congénitos esta estrategia no sería viable.

# 5 Análisis de Resultados

Una vez completados los escenarios de vacunación, se seleccionaron los mejores evaluando la cantidad de casos prevenidos. Se muestran a continuación la comparación de los mejores casos por escenario.

Como es de esperarse, al aumentar la eficacia de la vacuna y/o lograr una mayor cobertura en la misma, se logra prevenir más cantidad de casos infectados, sintomáticos y eventos neurológicos.

## 5.1. Vacunación Simultánea

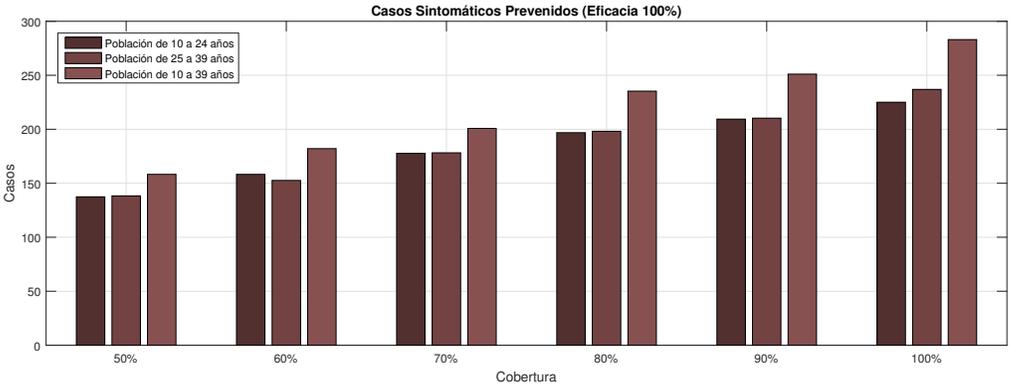
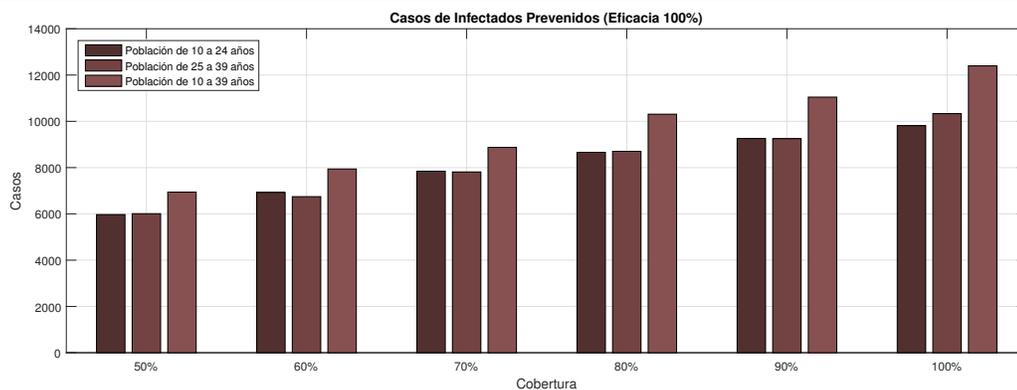
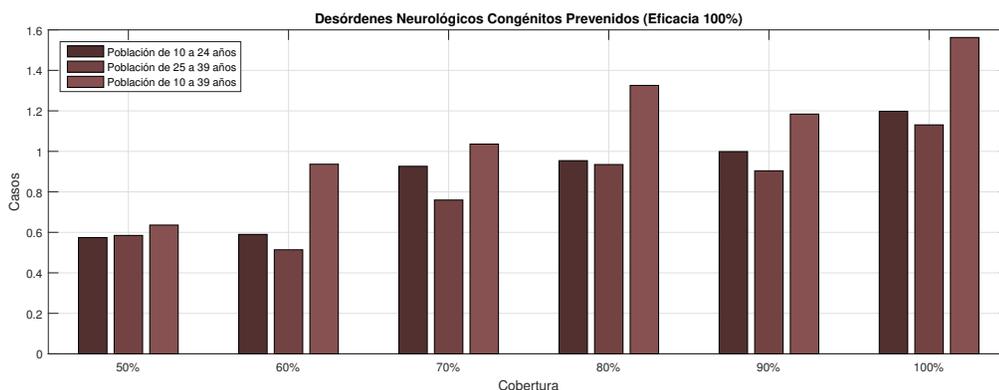


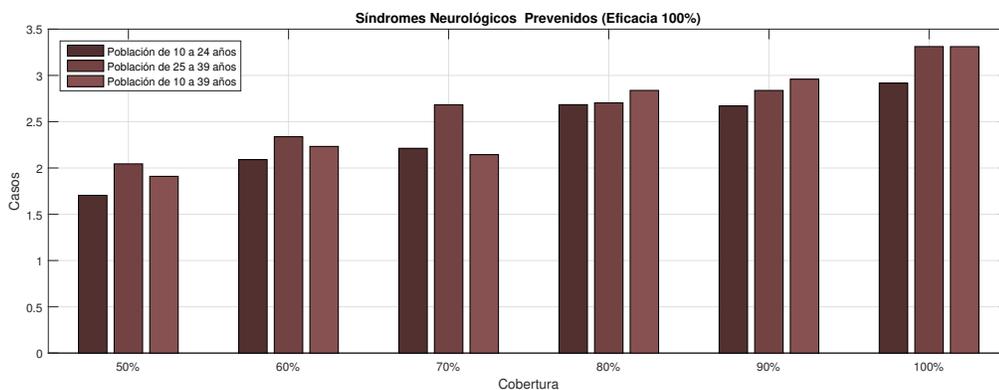
Figura 5-1: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación Simultánea con Eficacia del 100 %



**Figura 5-2:** Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación Simultánea con Eficacia del 100 %



**Figura 5-3:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación Simultánea con Eficacia del 100 %



**Figura 5-4:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación Simultánea con Eficacia del 100 %

Se puede observar que no hay una prevención significativamente mayor entre vacunar personas entre 10 y 39 años y vacunar personas entre 10 y 24 o 25 y 39 años, teniendo en cuenta además que se necesita una mayor cantidad de vacunas en todo el rango.

## 5.2. Vacunación Previa

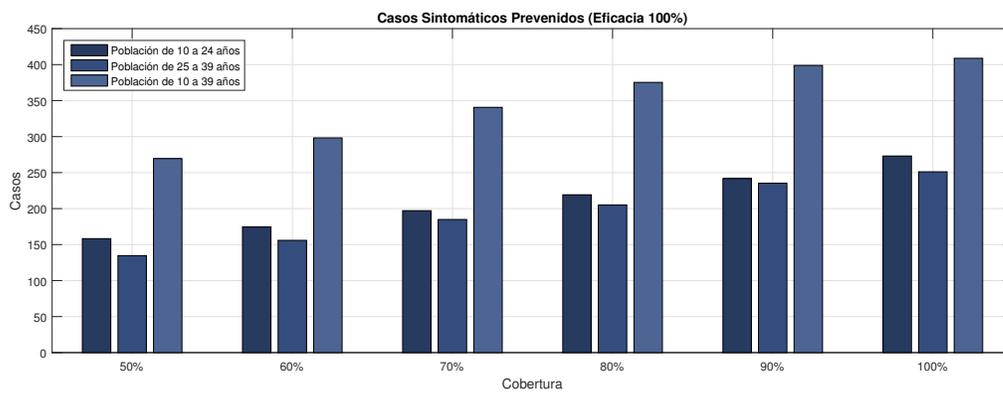


Figura 5-5: Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa con Eficacia del 100 %

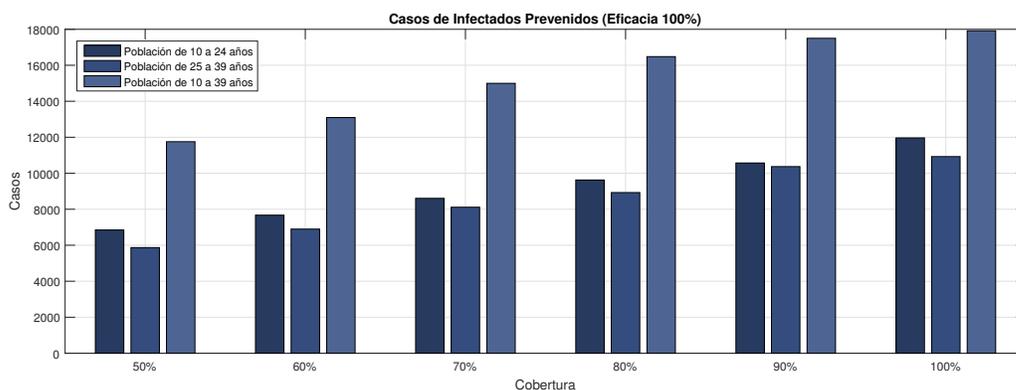
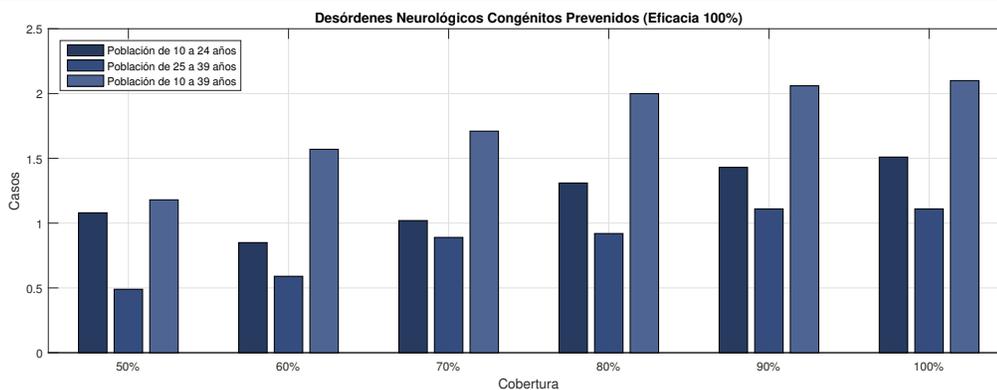
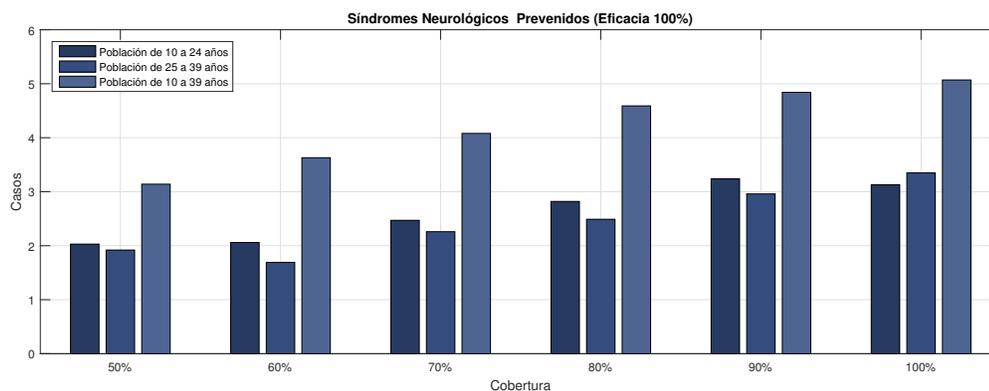


Figura 5-6: Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa con Eficacia del 100 %



**Figura 5-7:** Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa con Eficacia del 100 %



**Figura 5-8:** Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa con Eficacia del 100 %

### 5.3. Comparación de los escenarios

Se puede observar un incremento sustancial en la prevención de casos si se vacunan personas en todo el rango de edad (10 a 39 años), según el aspecto que se quiera prevenir puede resultar mejor o no vacunar personas en el rango de edad entre 10 y 24 años que a personas entre 25 y 39 años, como por ejemplo en la prevención de defectos neurológicos congénitos. Aunque esta prevención es menor que la obtenida con vacunación a personas entre 10 y 39 años.

Cuando se realiza una vacunación de forma simultánea a la circulación del virus en la región en términos generales no se logra una buena prevención de casos, para obtener resultados importantes es necesario vacunar al menos al 90 % de las personas en el rango de edad, lo que resulta poco conveniente dado el esfuerzo que se requiere para completar tal cobertura. Vacunando a todas las personas en el espectro de edades (10 a 39 años) se puede prevenir al rededor de un 12 % más que vacunando bien sea al rango de edad entre 10 y 24 años o

entre 25 y 39 años aplicando un 57 % más de vacunas (al rededor de 46000). No se observan importantes mejoras vacunando personas entre 10 y 24 o entre 25 y 39 años, siendo más efectivo en el segundo grupo pero apenas por un 2% pero usando menos vacunas (al rededor 15900). Se observa que el porcentaje de reducción de casos de personas sintomáticas y de eventos neurológicos es muy similar, por lo que se concluye que no se pueden prevenir completamente los casos de defectos neurológicos congénitos lo cual debería ser el objetivo principal debido al alto costo social y económico del fenómeno.

En los escenarios en los que se aplica la vacuna antes de la aparición del brote en la región se observa una ventaja en prevención en la vacunación de todo el grupo de edad entre 10 y 39 años, de hasta un 66 % más de casos prevenidos. Vacunando todo el rango se logra prevenir el 95 % de los casos sintomáticos (lo que supone un total de casos reportados de al rededor de 22 personas en una población de más de 213000). En cuanto a la prevención de eventos neurológicos, es posible prevenir la totalidad de desórdenes neurológicos congénitos y más del 90 % de los síndromes neurológicos, por lo que se presenta como una alternativa bastante viable. Cabe anotar que para lograr este efecto se deben aplicar al rededor de 107900 vacunas cubriendo la totalidad de la población, lo que puede suponer un reto en términos de aplicación. Se puede observar un cambio ligeramente mayor entre vacunar personas entre 10 y 24 años con respecto a personas entre 25 a 39 años, en cuanto a prevención de desórdenes neurológicos congénitos, un 35 % pero no se obtiene una mejoría importante en otros aspectos. Por lo que si no se cuentan con todas las vacunas disponibles para la población entre 10 y 39 años, puede resultar conveniente vacunar a personas entre 10 y 24 años.

Se puede observar que es en general mejor aplicar la vacuna antes de que comience la epidemia en el país.

Según se puede entender de las gráficas no existe una diferencia sustancial en cuanto a la prevención de casos sintomáticos o personas infectadas si se vacunan personas entre 10 y 24 años o personas entre 25 y 39 años. Sin embargo, se puede prevenir igual cantidad de casos de síndromes neurológicos si se realiza la vacunación de forma simultánea a la circulación del virus en el territorio a personas entre 25 y 39 años o a personas entre 10 y 39 años, lo que supone una reducción del 43 % de vacunas aplicadas, por lo que puede significar una alternativa viable. Si bien se logra una prevención menor en todos los sentidos (casos sintomáticos, infectados, síndromes y desórdenes neurológicos) vacunando a personas entre los 25 y 39 años se logra un efecto similar al de vacunar personas entre los 10 y 24 años con al menos 15000 menos vacunas.

Para poder prevenir la totalidad de eventos neurológicos es necesario aplicar la vacuna al rededor de 107900 personas antes de que llegue la epidemia a la población, a personas en el rango de edades entre 10 y 39 años, lo que implica primero contar con al menos esa cantidad de vacunas y segundo lograr cubrir toda la población. En la práctica resulta poco conveniente tener que aplicar esa cantidad de vacunas, dado el esfuerzo humano y económico que esto implica.

Se puede concluir de las figuras desde la 5-5 hasta la 5-8 que, en el escenario de contar con la vacuna antes de que llegue el brote a la región, es más conveniente vacunar a las personas en el rango desde 10 a 39 años. Sin embargo y como se presentó anteriormente, es poco práctico, sobretodo desde el punto de vista económico, aplicar tal cantidad de vacunas, por lo que resultará más efectivo vacunar a personas entre 10 y 24 años.

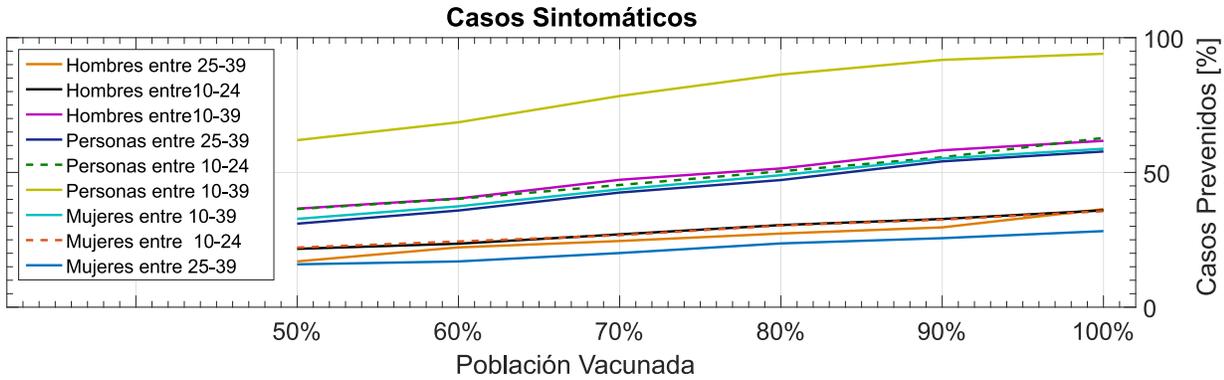
Como se puede ver en las figuras 5-1 y 5-2 no hay realmente un cambio significativo entre aplicar la vacuna a personas entre 10 y 24 años o a personas entre 25 y 39 años en cuanto a la prevención de casos sintomáticos y en general de personas infectadas; inclusive, no hay un beneficio importante en vacunar a personas en todo el rango de edades (10-39 años). En cuanto a prevención de desórdenes neurológicos congénitos se observa que si puede haber una diferencia significativa en vacunar a todo el rango de edades versus los rangos partidos; en donde resulta un poco mejor vacunar en el rango de 10 a 24 años. Para el caso de síndromes neurológicos se concluye igual que para los casos sintomáticos.

Es importante resaltar que los porcentajes expuestos en esta sección corresponden a los escenarios de vacunación en los que se cuenta con vacunas con eficacia del 100 %, si se dispone de vacunas con menor eficacia los porcentajes comienzan a disminuir.

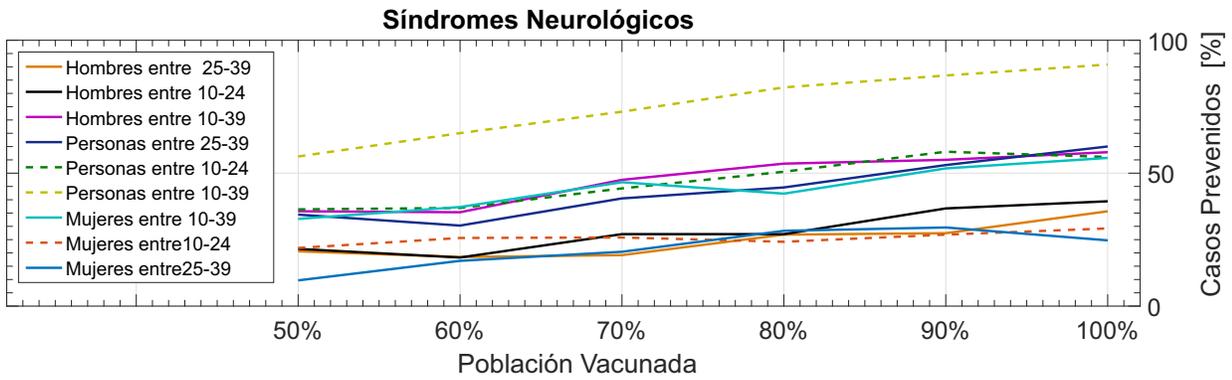
En cuanto a la vacunación por géneros, se puede observar que, si bien en términos de la prevención de casos sintomáticos o de personas infectadas no se tiene una ventaja importante entre vacunar hombres o mujeres con respecto a toda la población, se obtiene una significativa mejora en la prevención de desórdenes neurológicos congénitos como microcefalia y otros vacunando mujeres en lugar de hombres. Dado que se requieren aplicar menos vacunas (56700 vs. 107900) es una estrategia a tener en cuenta para prevenir el nacimiento de personas con desórdenes neurológicos congénitos, dado que esto puede representar un desarrollo cognitivo menor que la media de la población y por tanto se limitan las capacidades de la persona. Inclusive, si el desarrollo cognitivo se ve seriamente afectado, la persona puede requerir asistencia durante toda su vida.

A continuación se presentan una serie de gráficas en las que se comparan las diversas estrategias por grupo poblacional. Se relacionan el porcentaje de prevención por grupo vacunado vs. el porcentaje vacunado de dicho grupo.

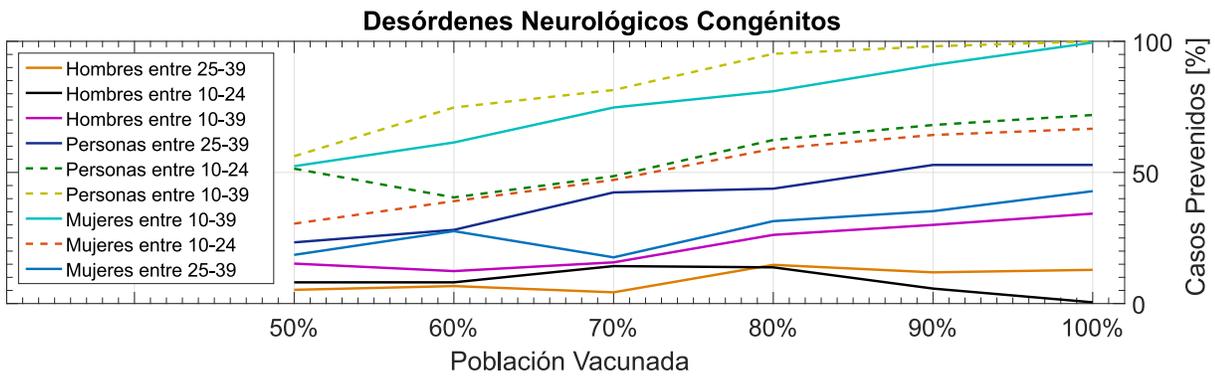
**Vacunación Previa**



**Figura 5-9:** Comparación Casos Sintomáticos - Vacunación Previa

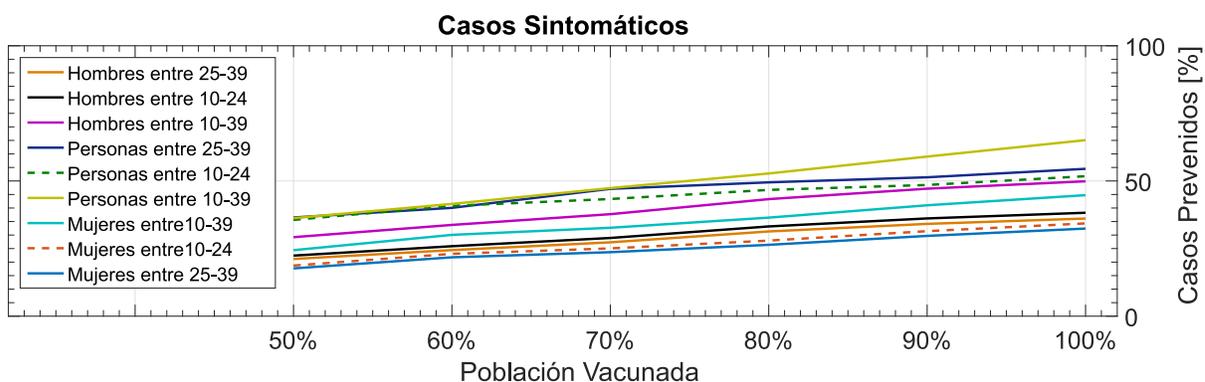


**Figura 5-10:** Comparación Síndromes Neurológicos - Vacunación Previa

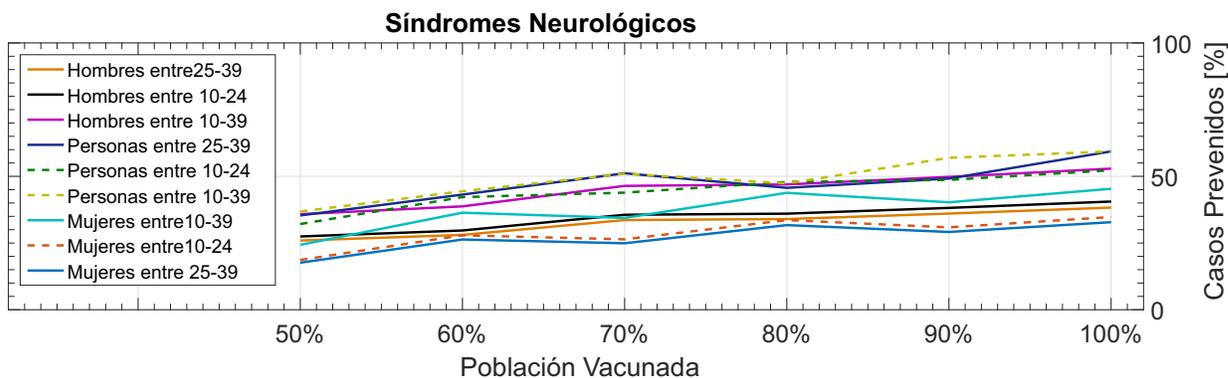


**Figura 5-11:** Comparación Desórdenes Neurológicos - Vacunación Previa

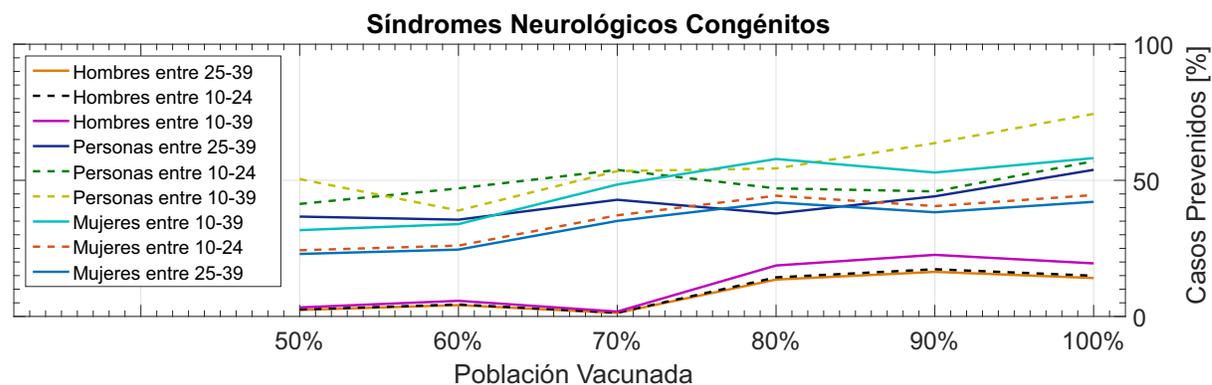
## Vacunación Simultánea



**Figura 5-12:** Comparación Casos Sintomáticos - Vacunación Simultánea



**Figura 5-13:** Comparación Síndromes Neurológicos - Vacunación Simultánea



**Figura 5-14:** Comparación Desórdenes Neurológicos - Vacunación Simultánea

En las tablas 5-1 y 5-2 se observa el promedio del total de casos prevenidos por estrategia con su respectiva desviación estándar.

Grupo Poblacional	Vacunación Previa		Vacunación Simultánea	
	Promedio Casos total	Desviación Estándar	Promedio Casos total	Desviación Estándar
Toda la Población entre 10 - 24 años	273.09	4.75	225.03	4.73
Toda la Población entre 10 -39 años	408.8	1.25	283.04	3.75
Toda la Población entre 25-39 años	251.16	5.02	236.91	5.52
Hombres entre 10 - 24 años	156.15	6.8	216.88	6.93
Hombres entre 10 -39 años	268.34	4.39	181.52	5.96
Hombres entre 25-39 años	158.2	7.73	172.42	7.18
Mujeres entre 10 - 24 años	154.91	6.35	162.86	6.3
Mujeres entre 10 -39 años	255.54	4.29	194.58	5.42
Mujeres entre 25-39 años	122.72	5.17	154.69	6.53

**Tabla 5-1:** Valor Promedio y Desviación Estándar Casos Sintomáticos Prevenidos

Grupo Poblacional	Vacunación Previa		Vacunación Simultánea	
	Promedio Casos total	Desviación Estándar	Promedio Casos total	Desviación Estándar
Toda la Población entre 10 - 24 años	1.51	0.49	1.19	0.69
Toda la Población entre 10 -39 años	2.1	0.07	1.56	0.46
Toda la Población entre 25-39 años	1.11	0.64	1.13	0.615
Hombres entre 10 - 24 años	0.01	0.82	0.34	0.94
Hombres entre 10 -39 años	0.72	0.7	0.41	0.85
Hombres entre 25-39 años	0.27	0.85	0.32	0.98
Mujeres entre 10 - 24 años	1.4	0.56	1.02	0.7
Mujeres entre 10 -39 años	2.1	0.085	1.22	0.61
Mujeres entre 25-39 años	0.9	0.1	0.97	0.73

**Tabla 5-2:** Valor Promedio y Desviación Estándar Desórdenes Neurológicos Prevenidos

# 6 Conclusiones y Trabajo Futuro

## 6.1. Conclusiones

Finalizado el proceso de investigación hemos llegado a las siguientes conclusiones:

- Si no se poseen datos suficientes, o se sospecha de la veracidad de los mismos, el modelo es incapaz de representar una dinámica.
- Dada la naturaleza estocástica del modelo, es necesario realizar un número importante de simulaciones para cada escenario, para poder obtener resultados de mejor calidad.
- La población seleccionada para el desarrollo del modelo no fue la mejor, dado que ocurrieron pocos casos en comparación a otras regiones, lo que puede significar errores e incertidumbres en los resultados.
- Según los resultados obtenidos, existen sub-reportes, es decir personas que manifestaron síntomas y no fueron a un centro asistencial, o bien fueron, pero se diagnosticaron con otro tipo de enfermedad. Nuestros resultados sugieren que hay un sub-reporte de personas que desarrollaron síndromes neurológicos asociados al virus del zika, de al menos el 100 %.
- Como se evidenció en las gráficas del capítulo 5 resulta más conveniente aplicar las campañas de vacunación antes de que el brote llegue a la región.
- Como es de esperarse, al vacunar a un número mayor de personas se pueden conseguir resultados de prevención más altos, por lo que los escenarios en los que se realizó la vacunación en el rango de edad entre 10 y 39 años se obtuvieron mayores porcentajes de prevención.
- Puede resultar más viable, en caso de no contar con el total de vacunas necesarias para toda la población en el rango de edad de 10 a 39 años, priorizar la vacunación por género, específicamente buscar vacunar más mujeres que hombres.
- Es poco viable realizar vacunación únicamente a hombres en cualquier rango de edad, dado que no representa ninguna ventaja puesto que los casos de personas infectadas (sintomáticos y no sintomáticos) sigue siendo considerablemente alto, como consecuencia la prevención de síndromes neurológicos no es significativa. Igualmente no se logra ningún tipo de prevención en casos de desórdenes neurológicos congénitos.

- Si bien la vacunación en solo mujeres tiene un impacto menor en la prevención de casos de personas infectadas (sintomáticos y no sintomáticos) e igualmente sobre casos de síndromes neurológicos, se obtiene un resultado bastante considerable en prevención de desórdenes neurológicos congénitos
- La vacunación funciona mejor como método de prevención y no de contención.
- El modelo es implementable a distintas escalas y en diversos lugares.

## 6.2. Trabajo Futuro

Como se pudo observar FRED [32] es una herramienta bastante poderosa para el modelamiento y simulación de enfermedades contagiosas, por lo que es necesario seguir fortaleciendo el programa.

Para mejorar la capacidad de evaluación de escenarios se puede incorporar una opción para aplicar vacunas a segmentos de población más allá de rangos de edad. Por ejemplo vacunar a personas que se encuentren en riesgo más alto, por ejemplo mujeres embarazadas, o por situación socio-económica.

Es importante dotar al modelo con la posibilidad de variar la eficiencia de la vacuna, de tal forma que se pueda estimar una reducción en la probabilidad de contraer el virus y no solamente inmunizar o no al agente vacunado. Igualmente se podría incluir la duración del efecto de la vacuna, pensando en epidemias que tengan una duración mayor.

Para evaluar la carga de la enfermedad es necesarios incluir una serie de algoritmos que permitan estimar la gravedad de los síntomas, principalmente de los eventos neurológicos, determinando la atención hospitalaria e incapacidad de ser necesarios.

# Lista de Tablas

3-1. Promedio de Pérdidas Fetales 2007-2015 en La Guajira . . . . .	25
3-2. Distribución Embarazos en Colombia por grupo de edad . . . . .	27
3-3. Tasas de pérdidas fetales por etapa del embarazo en Colombia . . . . .	28
3-4. Distribución Embarazos en Colombia . . . . .	29
3-5. Resultados Modelo de Embarazos . . . . .	31
3-6. Distribución de gravedad de síntomas neurológicos [6] . . . . .	32
3-7. Síndromes Neurológicos y casos de Zika por grupos de edad . . . . .	33
3-8. Probabilidades de ocurrencia de eventos neurológicos por Grupo de Edad . .	33
3-9. Parámetros del Modelo . . . . .	39
3-10.Resultados Calibración y Ajuste . . . . .	42
3-11.Resultados Calibración y Ajuste Eventos Neurológicos . . . . .	43
4-1. Resultados 100 Simulaciones . . . . .	44
4-2. Resultados 100 Simulaciones . . . . .	45
5-1. Valor Promedio y Desviación Estándar Casos Sintomáticos Prevenidos . . . .	78
5-2. Valor Promedio y Desviación Estándar Desórdenes Neurológicos Prevenidos .	78

# Lista de Figuras

1-1. Dinámica de propagación del Zika [69] . . . . .	3
2-1. Grafo modelo SIR . . . . .	14
2-2. Grafo modelo SIS . . . . .	15
2-3. Grafo modelo SEIR . . . . .	16
2-4. Grafo modelo SEIR virus del Zika . . . . .	16
3-1. Desviación de nacimientos por mes de la media anual . . . . .	26
3-2. Grafo Modelo de Embarazos . . . . .	30
3-3. Modelo General . . . . .	34
3-4. Modelo Desórdenes Neurológicos Congénitos . . . . .	35
3-5. Modelo Síndromes Neurológicos . . . . .	36
3-6. Calibración con tres parámetros . . . . .	40
3-7. Calibración con tres parámetros . . . . .	41
3-8. Calibración con tres parámetros . . . . .	42
4-1. Resultado 100 Simulaciones . . . . .	45
4-2. Desviación de la media en 100 Simulaciones . . . . .	45
4-3. Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años . . . .	47
4-4. Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años . . . .	47
4-5. Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años . . . .	47
4-6. Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años . . . .	48
4-7. Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años . . . .	48
4-8. Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años . . . .	49
4-9. Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años . .	49
4-10. Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años . .	50
4-11. Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años . .	50
4-12. Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años . . . . .	51
4-13. Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años . . . . .	51
4-14. Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años . . . . .	52
4-15. Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años . . . .	52

Lista de Figuras	83
<b>4-16.</b> Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años . . . .	53
<b>4-17.</b> Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años . . . .	53
<b>4-18.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años . . . .	54
<b>4-19.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años . . . .	54
<b>4-20.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años . . . .	54
<b>4-21.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años .	55
<b>4-22.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años .	55
<b>4-23.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años .	56
<b>4-24.</b> Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 39 años . . . . .	56
<b>4-25.</b> Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 10 y 24 años . . . . .	57
<b>4-26.</b> Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa entre 25 y 39 años . . . . .	57
<b>4-27.</b> Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 39 años .	58
<b>4-28.</b> Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 24 años .	58
<b>4-29.</b> Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 25 y 39 años .	59
<b>4-30.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 39 años .	59
<b>4-31.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 24 años .	60
<b>4-32.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 25 y 39 años .	60
<b>4-33.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 39 años	61
<b>4-34.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 10 y 24 años	61
<b>4-35.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en mujeres entre 25 y 39 años	62
<b>4-36.</b> Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en mujeres en- tre 10 y 39 años . . . . .	62
<b>4-37.</b> Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en mujeres en- tre 10 y 24 años . . . . .	63
<b>4-38.</b> Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en mujeres en- tre 25 y 39 años . . . . .	63
<b>4-39.</b> Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 39 años .	64
<b>4-40.</b> Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 24 años .	64
<b>4-41.</b> Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 25 y 39 años .	65
<b>4-42.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 39 años	65
<b>4-43.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 24 años	66
<b>4-44.</b> Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación en hombres entre 25 y 39 años	66
<b>4-45.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 39 años	67
<b>4-46.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 24 años	67
<b>4-47.</b> Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 25 y 39 años	68
<b>4-48.</b> Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en hombres en- tre 10 y 39 años . . . . .	68

4-49.Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 10 y 24 años . . . . .	69
4-50.Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación en hombres entre 25 y 39 años . . . . .	69
5-1. Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación Simultánea con Eficacia del 100 % 70	
5-2. Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación Simultánea con Eficacia del 100 % . . . . .	71
5-3. Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación Simultánea con Eficacia del 100 % . . . . .	71
5-4. Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación Simultánea con Eficacia del 100 % . . . . .	71
5-5. Casos Sintomáticos Prevenidos - Vacunación previa con Eficacia del 100 % .	72
5-6. Casos de Infectados Prevenidos - Vacunación previa con Eficacia del 100 % .	72
5-7. Desórdenes Neurológicos Congénitos Prevenidos - Vacunación previa con Eficacia del 100 % . . . . .	73
5-8. Síndromes Neurológicos Prevenidos - Vacunación previa con Eficacia del 100 %	73
5-9. Comparación Casos Sintomáticos - Vacunación Previa . . . . .	76
5-10.Comparación Síndromes Neurológicos - Vacunación Previa . . . . .	76
5-11.Comparación Desórdenes Neurológicos - Vacunación Previa . . . . .	76
5-12.Comparación Casos Sintomáticos - Vacunación Simultánea . . . . .	77
5-13.Comparación Síndromes Neurológicos - Vacunación Simultánea . . . . .	77
5-14.Comparación Desórdenes Neurológicos - Vacunación Simultánea . . . . .	77

# Bibliografía

- [1] Fred user's guide [online] disponible en:  
[http://fred.publichealth.pitt.edu/public/files/fred\\_userguide.pdf](http://fred.publichealth.pitt.edu/public/files/fred_userguide.pdf) [acceso noviembre 2016], 2013.
- [2] Centers for disease control and prevention [cdc]. zika virus. [online] disponible en:  
<http://www.cdc.gov/zika/index.html> [acceso noviembre 5 de 2016], 2016.
- [3] World health organization. zika virus. geneva: World health organization. [online] disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/zika/en/> [acceso mayo 5 de 2016], 2016.
- [4] María Inés Acosta, María José Cañizá, Martín Fidel Romano, and Ezequiel Mateo Araujo. Síndrome de guillain barré. *Revista de posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*, 16:15–18, 2007.
- [5] Naomar de Almeida Filho and Maria Zélia Rouquayrol. *Introducción a la Epidemiología*. Lugar, 2008.
- [6] Juan-Manuel Anaya, Carolina Ramirez-Santana, Ignacio Salgado-Castaneda, Christopher Chang, Aftab Ansari, and M Eric Gershwin. Zika virus and neurologic autoimmunity: the putative role of gangliosides. *BMC medicine*, 14(1):49, 2016.
- [7] Natarajan Arunachalam, Susilowati Tana, Fe Espino, Pattamaporn Kittayapong, Wimal Abeyewickrem, Khin Thet Wai, Brij Kishore Tyagi, Axel Kroeger, Johannes Sommerfeld, and Max Petzold. Eco-bio-social determinants of dengue vector breeding: a multicountry study in urban and periurban asia. *Bulletin of the World Health Organization*, 88(3):173–184, 2010.
- [8] Karl Johan Aström and Richard M Murray. *Feedback systems: an introduction for scientists and engineers*. Princeton university press, 2010.
- [9] Barry Atkinson, Pasco Hearn, Babak Afrough, Sarah Lumley, Daniel Carter, Emma J Aarons, Andrew J Simpson, Timothy J Brooks, and Roger Hewson. Detection of zika virus in semen. *Emerging infectious diseases*, 22(5):940, 2016.
- [10] Constância FJ Ayres. Identification of zika virus vectors and implications for control. *The Lancet Infectious Diseases*, 16(3):278–279, 2016.

- 
- [11] Giovanni Benelli. Research in mosquito control: current challenges for a brighter future. *Parasitology research*, 114(8):2801–2805, 2015.
- [12] JPT Boorman and JS Porterfield. A simple technique for infection of mosquitoes with viruses transmission of zika virus. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 50(3):238–242, 1956.
- [13] Fred Brauer, Carlos Castillo-Chávez, Elmer De La Pava, Kamal Barley, Carlos W Castillo-Garsow, Diego Chowell, Baltazar Espinoza, Paula Gonzalez Parra, Carlos Hernandez Suarez, and Victor M Moreno. Modelos de la propagación de enfermedades infecciosas.
- [14] Elodie Calvez, Laurent Guillaumot, Laurent Millet, Jérôme Marie, Hervé Bossin, Vineshwaran Rama, Akata Faamoe, Sosiasi Kilama, Magali Teurlai, Françoise Mathieu-Daudé, et al. Genetic diversity and phylogeny of aedes aegypti, the main arbovirus vector in the pacific. *PLoS Negl Trop Dis*, 10(1):e0004374, 2016.
- [15] Guido Felipe Camargo España et al. *Large-scale vector-borne disease agent-based model, with application to Chikungunya in Colombia*. PhD thesis, Universidad Nacional de Colombia-Sede Bogotá.
- [16] Cao-Lormeau. et al. Guillain-barré syndrome outbreak associated with zika virus infection in french polynesia: a case-control study. *The Lancet*, 387(10027):1531–1539, 2016.
- [17] Van-Mai Cao-Lormeau, Alexandre Blake, Sandrine Mons, Stéphane Lastère, Claudine Roche, Jessica Vanhomwegen, Timothée Dub, Laure Baudouin, Anita Teissier, Philippe Larre, et al. Guillain-barré syndrome outbreak associated with zika virus infection in french polynesia: a case-control study. *The Lancet*, 387(10027):1531–1539, 2016.
- [18] Dennis L Chao, Scott B Halstead, M Elizabeth Halloran, and Ira M Longini Jr. Controlling dengue with vaccines in thailand. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(10):e1876, 2012.
- [19] DEET All Day. Dchhs reports first zika virus case in dallas county acquired through sexual transmission.
- [20] Newton Sérgio De Carvalho, Beatriz Freitas De Carvalho, Cyllian Arias Fugaça, Bruna Dóris, and Evellyn Silverio Biscaia. Zika virus infection during pregnancy and microcephaly occurrence: a review of literature and brazilian data. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 20(3):282–289, 2016.
- [21] Consuelo Silva de Oliveira and Pedro Fernando da Costa Vasconcelos. Microcephaly and zika virus. *Jornal de Pediatria*, 92(2):103–105, 2016.

- [22] Instituto Nacional de Salud. Sivigila, vigilancia rutinaria. Technical report, Instituto Nacional de Salud, 2015.
- [23] Dana A Focks, Richard J Brenner, Jack Hayes, and Eric Daniels. Transmission thresholds for dengue in terms of aedes aegypti pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 62(1):11–18, 2000.
- [24] Brian D Foy, Kevin C Kobylinski, Joy L Chilson Foy, Bradley J Blitvich, Amelia Travassos da Rosa, Andrew D Haddock, Robert S Lanciotti, and Robert B Tesh. Probable non-vector-borne transmission of zika virus, colorado, usa. *Emerg Infect Dis*, 17(5):880–2, 2011.
- [25] Giovanny VA França, Lavinia Schuler-Faccini, Wanderson K Oliveira, Claudio MP Henriques, Eduardo H Carmo, Vaneide D Pedi, Marília L Nunes, Marcia C Castro, Suzanne Serruya, Mariângela F Silveira, et al. Congenital zika virus syndrome in brazil: a case series of the first 1501 livebirths with complete investigation. *The Lancet*, 388(10047):891–897, 2016.
- [26] Igor Leite Freire and Mariano Torrisi. Symmetry methods in mathematical modeling of aedes aegypti dispersal dynamics. *Nonlinear Analysis: Real World Applications*, 14(3):1300–1307, 2013.
- [27] IL Freire and M Torrisi. On a model for aedes aegypti, numerical analysis and applied mathematics icnaam 2012: International conference of numerical analysis and applied mathematics. In *AIP Conf. Proc*, volume 1479, pages 1373–1376.
- [28] Fuchang Gao and Lixing Han. Implementing the nelder-mead simplex algorithm with adaptive parameters. *Computational Optimization and Applications*, 51(1):259–277, 2012.
- [29] Yitades Gebre, Nikkiah Forbes, and Teshome Gebre. Zika virus infection, transmission, associated neurological disorders and birth abnormalities: A review of progress in research, priorities and knowledge gaps. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 6(10):815–824, 2016.
- [30] G Nigel Gilbert. *Agent-based models*. Number 153. Sage, 2008.
- [31] Ann-Claire Gourinat, Olivia O’Connor, Elodie Calvez, Cyrille Goarant, and Myrielle Dupont-Rouzeyrol. Detection of zika virus in urine. *Emerg Infect Dis*, 21(1):84–6, 2015.
- [32] Rosenfeld R Depasse J Stone NT Cooley PC Wheaton WD Fyshe A Galloway DD Sriram A Guclu H Abraham T Burke DS Grefenstette JJ, Brown ST. Fred (a framework for reconstructing epidemic dynamics): An open-source software system for modeling

- infectious diseases and control strategies using census-based populations. *BMC Public Health*, 13(1), 940. doi: 10.1186/1471-2458-13-940, 2013.
- [33] I Hernández, A Gil, M Delgado, F Bolívar, FG Benavides, M Porta, C Álvarez-Dardet, J Vioque, and B Lumbreras. Manual de epidemiología y salud pública para grados en ciencias de la salud. *Bogotá: Editorial Médica Panamericana*, 2011.
- [34] HW Hethcote. The basic epidemiology models i & ii: Models, expressions for  $r_0$ , parameter estimation, and applications. master review, 2005.
- [35] Carlos Isidoro, Nuno Fachada, Fábio Barata, and Agostinho Rosa. Agent-based model of dengue disease transmission by aedes aegypti populations. In *European Conference on Artificial Life*, pages 345–352. Springer, 2009.
- [36] William O Kermack and Anderson G McKendrick. A contribution to the mathematical theory of epidemics. In *Proceedings of the Royal Society of London A: mathematical, physical and engineering sciences*, volume 115, pages 700–721. The Royal Society, 1927.
- [37] Kenneth Kim and Sujana Shrestha. Neuroteratogenic viruses and lessons for zika virus models. *Trends in microbiology*, 24(8):622–636, 2016.
- [38] Jennifer L Kyle and Eva Harris. Global spread and persistence of dengue. *Annu. Rev. Microbiol.*, 62:71–92, 2008.
- [39] Jeffrey C Lagarias, James A Reeds, Margaret H Wright, and Paul E Wright. Convergence properties of the nelder–mead simplex method in low dimensions. *SIAM Journal on optimization*, 9(1):112–147, 1998.
- [40] Charles M Macal and Michael J North. Tutorial on agent-based modeling and simulation. In *Proceedings of the 37th conference on Winter simulation*, pages 2–15. Winter Simulation Conference, 2005.
- [41] Jorge Enrique Machado-Alba, Manuel E Machado-Duque, Andrés Gaviria-Mendoza, and Viviana Orozco-Giraldo. Diagnosis of neurological disorders and the zika virus epidemic in colombia 2014–2016. *International Journal of Infectious Diseases*, 51:133–134, 2016.
- [42] FN Macnamara. Zika virus: a report on three cases of human infection during an epidemic of jaundice in nigeria. *Transactions of the royal society of tropical medicine and hygiene*, 48(2):139–145, 1954.
- [43] Pablo Manrique-Saide, Hugo Delfín-González, Victor Parra-Tabla, and Sergio Ibáñez-Bernal. Desarrollo, mortalidad y sobrevivencia de las etapas. *Rev Biomed*, 9:84–91, 1998.

- [44] Roosecelis Brasil Martines. Notes from the field: evidence of zika virus infection in brain and placental tissues from two congenitally infected newborns and two fetal losses—brazil, 2015. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65, 2016.
- [45] Osva Antonio Montesinos-López and Carlos Moisés Hernández-Suárez. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *salud pública de méxico*, 49(3):218–226, 2007.
- [46] Jesús Duarte Mote, Salvador Díaz Meza, Jorge Rubio Gutiérrez, R Berenice Vargas Gómez, Víctor Enrique Lee Eng Castro, and Leonila Y Fernández Policarpio. Síndrome de guillain-barré. acercamiento diagnóstico terapéutico. *Medicina Interna de México*, 21(6):440–452, 2005.
- [47] D Musso, T Nhan, E Robin, C Roche, D Bierlaire, K Zisou, A Shan Yan, VM Cao-Lormeau, and J Broult. Potential for zika virus transmission through blood transfusion demonstrated during an outbreak in french polynesia, november 2013 to february 2014. *Euro Surveill*, 19(14):20761, 2014.
- [48] Didier Musso, Claudine Roche, Emilie Robin, Tuxuan Nhan, Anita Teissier, and Van-Mai Cao-Lormeau. Potential sexual transmission of zika virus. *Emerging infectious diseases*, 21(2):359, 2015.
- [49] John A Nelder and Roger Mead. A simplex method for function minimization. *The computer journal*, 7(4):308–313, 1965.
- [50] Dana L Newswanger and Charles R Warren. Guillain-barré syndrome. *American family physician*, 69(10), 2004.
- [51] Hiroshi Nishiura and Scott B Halstead. Natural history of dengue virus (denv)—1 and denv—4 infections: Reanalysis of classic studies. *The Journal of infectious diseases*, 195(7):1007–1013, 2007.
- [52] Magda Lahorgue Nunes, Celia Regina Carlini, Daniel Marinowic, Felipe Kalil Neto, Humberto Holmer Fiori, Marcelo Comerlato Scotta, Pedro Luis Ávila Zanella, Ricardo Bernardi Soder, and Jaderson Costa da Costa. Microcephaly and zika virus: a clinical and epidemiological analysis of the current outbreak in brazil. *Jornal de Pediatria (Versão em Português)*, 92(3):230–240, 2016.
- [53] American College of Obstetricians, Gynecologists, et al. Definition of term pregnancy. committee opinion n° 579. *Obstet Gynecol*, 122:1139–40, 2013.
- [54] Alexandra M Oster. Interim guidelines for prevention of sexual transmission of zika virus—united states, 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65, 2016.

- [55] Cesar Padilla, Aileen Pan, Andrew Geller, and Mark I Zakowski. Zika virus: review and obstetric anesthetic clinical considerations. *Journal of clinical anesthesia*, 35:136–144, 2016.
- [56] Harish Padmanabha, David Durham, Fabio Correa, Maria Diuk-Wasser, and Alison Galvani. The interactive roles of aedes aegypti super-production and human density in dengue transmission. *PLoS neglected tropical diseases*, 6(8):e1799, 2012.
- [57] Daniel M Pastula, Aalisha Sahu Khan, Tyler M Sharp, Viema L Biaukula, Taina K Naivalu, Eric Rafai, Ermias Belay, J Erin Staples, Marc Fischer, Olga I Kosoy, et al. Investigation of a guillain-barré syndrome cluster in the republic of fiji. *Journal of the neurological sciences*, 372:350–355, 2017.
- [58] Andrés M Patiño-Barbosa, Ivonne Medina, Andrés Felipe Gil-Restrepo, and Alfonso J Rodriguez-Morales. Zika: another sexually transmitted infection? *Sexually transmitted infections*, pages sextrans–2015, 2015.
- [59] Christophe Paupy, H Delatte, Leila Bagny, Vincent Corbel, and Didier Fontenille. Aedes albopictus, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes and Infection*, 11(14):1177–1185, 2009.
- [60] JJ Peñas and F Romero Andújar. Alteraciones del perímetro craneal: microcefalia y macrocefalia. *Pediatr Integr*, 7:587–600, 2003.
- [61] Emily E Petersen. Update: interim guidance for preconception counseling and prevention of sexual transmission of zika virus for persons with possible zika virus exposure—united states, september 2016. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 65, 2016.
- [62] Elena Prada, Susheela Singh, Lisa Remez, and Cristina Villarreal. *Embarazo no deseado y aborto inducido en Colombia: causas y consecuencias*. Guttmacher Institute, 2011.
- [63] Mario Santiago Puga Torres, Armando Padrón Sánchez, and Rigoberto Bravo Pérez. Síndrome de guillain barré. *Revista Cubana de Medicina Militar*, 32(2):0–0, 2003.
- [64] Ali A Rabaan, Ali M Bazzi, Shamsah H Al-Ahmed, Mohamed H Al-Ghaith, and Jaffar A Al-Tawfiq. Overview of zika infection, epidemiology, transmission and control measures. *Journal of Infection and Public Health*, 2016.
- [65] Hazhir Rahmandad and John Sterman. Heterogeneity and network structure in the dynamics of diffusion: Comparing agent-based and differential equation models. *Management Science*, 54(5):998–1014, 2008.
- [66] Gerzaín Rodríguez, Martha Velandia, Jorge Boshell, et al. Fiebre amarilla la enfermedad y su control. In *Fiebre amarilla la enfermedad y su control*. INS, 2003.

- 
- [67] Rodolfo Rodríguez Cruz. Estrategias para el control del dengue y del aedes aegypti en las américas. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, 54:189–201, 12 2002.
- [68] Alfonso J Rodriguez-Morales. Zika: the new arbovirus threat for latin america. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 9(06):684–685, 2015.
- [69] Alfonso J Rodriguez-Morales, Antonio Carlos Bandeira, and Carlos Franco-Paredes. The expanding spectrum of modes of transmission of zika virus: a global concern. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, 15(1):1, 2016.
- [70] DIH Simpson. Zika virus infection in man. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 58(4):339–348, 1964.
- [71] Xin Ye, Karthik Konduri, Ram M Pendyala, Bhargava Sana, and Paul Waddell. A methodology to match distributions of both household and person attributes in the generation of synthetic populations. In *88th Annual Meeting of the Transportation Research Board, Washington, DC*, 2009.