



UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE CATALUNYA
BARCELONATECH

Escola Superior d'Agricultura de Barcelona

Anàlisi del comportament de la incidència de la malària al Parc Natural de Jaú (Amazones, Brasil)

Treball final de grau

Enginyeria de Sistemes Biològics

Autor: David Isidro Haldon

Directors: Clara Prats Soler,
Daniel López Codina

10/ juliol / 2019

Resum

La malària o paludisme és una malaltia potencialment mortal causada per paràsits que es transmeten a l'ésser humà per la picadura de mosquits femella infectats del gènere *Anopheles*. Es tracta d'una malaltia prevenible i curable.

El mètode principal per a reduir la transmissió de la malària sol ser el control del vector, però en ambients com la selva Amazònica, on la proliferació de mosquits és massa elevada, s'ha d'optar per altres estratègies de control. És el cas del Parc Nacional de Jaú on la Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional de Drassanes (UMTSID) participa des de l'any 2001 en un projecte de la ONG Nucli d'estudis per a l'Amazònia de Catalunya (NeAC), que consisteix en un programa de control de la malària, mitjançant el diagnòstic i tractament ràpid de les persones que presenten simptomatologia.

L'elaboració de models matemàtics en epidemiologia és una eina molt utilitzada avui en dia per a descriure la dinàmica de malalties. En aquest treball s'ha analitzat el comportament de la incidència de la malària al Parc Nacional de Jaú durant els anys d'implementació del programa de control, mitjançant l'elaboració d'un model matemàtic molt simple.

En vista dels resultats, es considera que diagnosticar i tractar el més aviat possible a les persones amb simptomatologia és una estratègia molt efectiva per a qualsevol tipus d'escenari.

Resumen

La malaria o paludismo es una enfermedad potencialmente mortal causada por parásitos que se transmiten al ser humano por la picadura de mosquitos hembra infectados del género *Anopheles*. Se trata de una enfermedad prevenible y curable.

El método principal para reducir la transmisión de la malaria suele ser el control del vector, pero en ambientes como la selva Amazónica, donde la proliferación de mosquitos es demasiado elevada, se debe optar por otras estrategias de control. Es el caso del Parque Nacional de Jaú donde la Unidad de Medicina Tropical y Salud Internacional de Drassanes (UMTSID) participa desde el año 2001 en un proyecto de la ONG Núcleo de Estudios para la Amazonia de Cataluña (NeAC), que consiste en un programa de control de la malaria, mediante el diagnóstico y tratamiento rápido de las personas que presentan sintomatología.

La elaboración de modelos matemáticos en epidemiología es una herramienta muy utilizada hoy en día para describir la dinámica de enfermedades. En este trabajo se ha analizado el comportamiento de la incidencia de la malaria en el Parque Nacional de Jaú durante los años de implementación del programa de control, mediante la elaboración de un modelo matemático muy simple.

En vista de los resultados, se considera que diagnosticar y tratar lo antes posible a las personas con sintomatología es una estrategia muy efectiva para cualquier tipo de escenario.



Abstract

Malaria or paludism is a life-threatening disease caused by parasites that are transmitted to humans by the bite of infected female mosquitoes of the *Anopheles* genus. It is a preventable and curable disease.

The main method used to reduce malaria transmission is usually the vector control, but in environments such as the Amazon rainforest, where the mosquito proliferation is too high, other control strategies must be chosen. This is the case of the Jaú National Park where the Unit of Tropical Medicine and International Health of Drassanes (UMTSID) participates since 2001 in a project of the NGO Nucleus of Studies for the Amazon of Catalonia (NeAC), which consists of a malaria control program, through the diagnosis and rapid treatment of people who present symptoms.

The development of mathematical models in epidemiology is a widely used tool nowadays to describe the dynamics of diseases. This work has analyzed the behavior of malaria incidence in the Jaú National Park during the years of implementation of the control program, through the development of a very simple mathematical model.

In view of the results, it is considered that diagnosis and rapid treatment of people with symptoms is a very effective strategy for any type of scenario.

Sumari

ÍNDEX DE FIGURES	5
ÍNDEX DE TAULES	8
1. INTRODUCCIÓ	9
1.1. Malària al món	9
1.2. Cicle de vida i patogènesi	11
1.3. Parc Nacional de Jaú i Reserva Extractiva del riu Uniní	14
1.4. Projecte de millora de la salut.....	18
1.5. Objectius, context i estructura del treball	20
2. MODELS MATEMÀTICS SOBRE EPIDEMIOLOGIA DE LA MALÀRIA	22
2.1. Modelització matemàtica en epidemiologia	22
2.2. Classificació de models.....	23
2.2.1. Models estructurats en compartiments	24
2.2.2. Models ABM i Xarxes complexes	30
2.3. Revisió de models matemàtics d'epidemiologia de la malària	31
3. DESENVOLUPAMENT DE MODELS PER ESTUDIAR LA DINÀMICA AL PARC NATURAL DE JAÚ	46
3.1. Model inicial	46
3.1.1. Desenvolupament del model.....	46
3.1.2. Parametrització del model	48
3.2. Implementació en MATLAB i experiments <i>in silico</i>	50
3.3. Efecte del nivell de l'aigua del riu.....	52
3.3.1. Correlació nivell del riu-casos de malària	53
3.3.2. Incorporació de l'efecte de l'alçada del riu al model.....	54
Utilització directa de les dades experimentals de l'alçada del riu.....	58
3.3.3. Resolució amb nombres naturals i estocasticitat	59
Sèrie de simulacions.....	62
3.3.4. Anàlisi de sensibilitat.....	63
CONCLUSIONS	65
BIBLIOGRAFIA	66



Índex de figures

- Figura 1:** *Cicle de vida de Plasmodium spp. Durant un àpat de sang, una femella del mosquit Anopheles infectada amb malària inocula esporozoïts en l'hoste humà (1). (A) Cicle exoeritrocític: els esporozoïts infecten les cèl·lules del fetge (2) i maduren convertint-se en esquizonts (3), els quals es trenquen i alliberen merozoïts (4). (B) Cicle eritrocític: els merozoïts infecten els glòbuls vermells (5). Els trofozoïts maduren convertint-se en esquizonts, els quals es trenquen i alliberen merozoïts (6). Alguns paràsits es diferencien en etapes sexuals eritrocítiques (gametòcits) (7). (C) Cicle esporogènic: els gametòcits mascle i femella són ingerits pel mosquit durant un àpat de sang (8). Estant en l'estómac del mosquit, mascle i femella es fusionen, generant zigots (9). Els zigots esdevenen oocinets allargats i mòbils (10) i envaeixen la paret de l'intestí mitjà, on es desenvolupen, convertint-se en oocists (11). Els oocists creixen, es trenquen, i alliberen esporozoïts (12), els quals arriben a les glàndules salivaries del mosquit. La inoculació dels esporozoïts en un nou hoste humà perpetua el cicle de vida de la malària (1). Reeditat de Public Health Image Library (<http://phil.cdc.gov/phil/home/asp>). Imatge i llegenda de da Silva J. i Moser M., 2002. __ 12*
- Figura 2:** *Frotis de sang amb tinció de Giemsa, mostrant les majors fases morfològiques durant el cicle intraeritrocític de Plasmodium falciparum (Z. et al., 2003). _____ 13*
- Figura 3:** *Mapa amb la localització del Parc Nacional de Jaú i de la Reserva extractiva del Riu Unini. _____ 14*
- Figura 4 :** *Mapa amb els dos tipus climàtics de l'estat de l'Amazones, al Brasil: Af: equatorial; Am: monzònic. En vermell, la ubicació del Parc Nacional de Jaú – RESEX Unini, i Barcelos. Imatge reeditada de Iñiguez Rojas and Toledo, 1998 _____ 16*
- Figura 5:** *Alçada mitjana mensual del Río Negro a Manaus, entre els anys 2005 i 2011. (Dades extretes de: Porto de Manaus, 2019) _____ 17*
- Figura 6:** *Pluviometria mitjana mensual a la conca del Río Negro, a Barcelos. (Iñiguez Rojas and Toledo, 1998b) _____ 17*
- Figura 7:** *Evolució anual del nombre de casos de malària al Parc. _____ 19*

Figura 8: Diagrama d'estats del model SI. S: Susceptibles, I: Infectats _____	25
Figura 9: Diagrama d'estats del model SIS. S: Susceptibles, I: Infectats _____	25
Figura 10: Diagrama d'estats del model SIR. S: Susceptibles, I: Infectats, R: Recuperats _____	26
Figura 11: Diagrama d'estats del model SIRS. S: Susceptibles, I: Infectats, R: Recuperats _____	27
Figura 12: Diagrama d'estats del model SEIR. S: Susceptibles, E: Exposed, I: Infectats, R: Recuperats _____	28
Figura 13: Diagrama d'estats del model SEIR amb transmissió vectorial. S_h : Humans susceptibles, I_h : Humans infectats, R_h : Humans recuperats, I_v : Mosquits infectats, S_v : Mosquits Susceptibles 29	
Figura 14: Diagrames dels 3 principals tipus de xarxes. _____	31
Figura 15: Esquema de les relacions de diferents actors en l'epidemiologia de la malària _____	46
Figura 16: Evolució anual del nombre de casos de malària al Parc. En vermell, les dades experimentals; en blau, el model. _____	49
Figura 17: Evolució anual de la proporció mosquits infectats/mosquits infectats a l'inici. _____	50
Figura 18: Gràfica obtinguda en MATLAB, de la evolució temporal dels casos de malària al Parc	51
Figura 19: Efecte de la interrupció del model sobre la dinàmica de la malaltia. En vermell, el nombre de casos experimentals; en blau, el model; en blau amb patró discontinu, el nombre de casos que s'assoliria amb la interrupció del tractament en diversos anys. _____	52
Figura 20: Variació anual del nombre de casos de malària al Parc i Variació de l'alçada del riu al llarg del temps. S'han utilitzat els valors mensuals promig entre els anys 2005 i 2011. _____	53
Figura 21: Representació gràfica del nombre de casos de malària al Parc envers l'alçada del riu. La recta de regressió presenta un ajust lineal a les dades, amb un coeficient de determinació $R^2 =$ 0,7474. _____	54
Figura 22: Funció suma de sinus (3-21), ajustada a les dades experimentals de l'alçada del riu. _	55



- Figura 23:** Representació gràfica de l'alçada del riu i de la funció friu per als diferents mesos de l'any. _____ 56
- Figura 24:** Evolució mensual del nombre de casos. En vermell, el model (HI_m); en blau, les dades experimentals. _____ 57
- Figura 25:** Evolució anual del nombre de casos. En vermell, el model (HI_m); en blau, les dades experimentals. _____ 57
- Figura 26:** Evolució temporal del nombre de casos. En vermell, el model (HI_m); en blau, les dades experimentals. _____ 59
- Figura 27:** Evolució temporal dels casos de malària al Parc obtinguts implementant el model en MATLAB _____ 61
- Figura 28:** Evolució temporal dels nombre de casos de malària. En blau, les dades experimentals; en groc, el nombre de casos de la bateria de 100 simulacions; en vermell, la mitjana del nombre de casos a les 100 simulacions. _____ 62

Índex de taules

El següent índex es genera i s'actualitza automàticament amb l'opció "actualitzar camps" en prémer el botó dret del ratolí a sobre d'ell.

Taula 1: Principals variables demogràfiques, per riu i per any censat, dels residents del Parc nacional de Jaú. (Borges et al., 2004)	15
Taula 2: Recopilació de models epidemiològics de malària, detallant-ne les seves equacions i el diagrama	33
Taula 3: Recopilació de models de malària, detallant-ne les variables i una breu descripció del propòsit/resultat de l'article	39
Taula 4: Dades experiamentals del nombre d'examins realitzats i examens positius de malària al Parc	48
Taula 5: Dades experimentals mensuals del nombre de casos de malària detectats al Parc entre els anys 2005 a 2011.	58
Taula 6: Càlcul de la distància per a diferents simulacions, amb els paràmetres utilitzats per a cada simulació. S'ha variat un a un els paràmetres per a determinar quins afecten més al resultat.	63

1. Introducció

1.1. Malària al món

La malària o paludisme és una malaltia potencialment mortal causada per paràsits que es transmeten a l'ésser humà per la picadura de mosquits femella infectats del gènere *Anopheles*. Fins i tot en els casos relativament lleus pot causar febres altes, calfreds, símptomes gripals i anèmia greu. En infants, la malària aguda pot causar retards mentals per tota la vida. Tot i això, es tracta d'una malaltia previsible i curable.

L'any 2017, es calcula que gairebé la meitat de la població mundial va córrer el risc de ser infectada de malària. La majoria dels casos i morts es registren a l'Àfrica subsahariana, però també es veuen afectades les regions de la OMS d'Àsia Sud-oriental, el Mediterrani Oriental, en Pacífic Occidental i les Amèriques. Es calcula que l'any 2017 van haver-hi 219 milions de casos de paludisme en 90 països i les morts per paludisme van ser de 435.000. (*WHO-Malaria, 2019*)

La malària té un gran impacte en la salut humana i suposa una important càrrega socioeconòmica en països amb baix o molt baix índex de desenvolupament humà (IDH).

Les inversions dedicades avui en dia a lluitar contra la malària han augmentat enormement en la última dècada, amb una xifra estimada de US\$ 3100 milions l'any 2017, i s'han assolit grans metes en quant al control de la malaltia en els països amb IDH baix o molt baix.

No obstant, en molts països, els tractaments i eines existents són insuficients per aconseguir el control de la malària. A més, el cost de mantenir totes aquestes mesures ja ha ascendit a alguns milers de milions de dòlars anuals (Font: <https://www.gatesfoundation.org/What-We-Do/Global-Health/Malaria>).

Actualment hi ha diverses fundacions que tenen com a objectiu l'eradicació de la malària, essent la fundació Bill and Melinda Gates la que més diners aporta a la causa.

Fa menys d'un segle, la malària estava propagada per tot el món, incloses Europa i Amèrica del Nord. A mitjans de la dècada dels trenta, es va aconseguir eliminar la malaltia de la majoria de les regions de l'Europa occidental i l'any 1951 s'aconsegueix eliminar la malària als Estats Units.

El mètode principal per a reduir la transmissió de la malària és el control del vector, en aquest cas, el mosquit *Anopheles*. Sol fer-se mitjançant l'ús de mosquiteres tractades amb insecticides d'acció prolongada o la fumigació d'interiors amb insecticides d'acció residual.

Tot i això, no sempre és possible el control del vector, com veurem a continuació, en el cas del Parc Nacional de Jaú, on la proliferació de mosquits és massa elevada i la quantitat d'espais oberts fa impossible la fumigació, per tant, s'ha d'optar per altres estratègies de control.



1.2. Cicle de vida i patogènesi

La malària és una malaltia que pot ser causada per quatre espècies de paràsits: *Plasmodium falciparum*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale* i *Plasmodium malariae*. Es caracteritza inicialment per febres, refredats, maldecaps, feblesa, i altres símptomes que s'assimilen als típics d'una malaltia viral, com la grip. Aquests símptomes reapareixen recurrentment en episodis discrets o continus, conduint finalment a síndrome sever o agut, amb acidosis metabòlica generalitzada i anèmia severa. Els símptomes aguts de *P. falciparum* inclouen fallades de pàncrees, ronyó o multisistema i malària cerebral. Posteriorment apareixen pèrdues de coneixement amb febre no específica, convulsions generalitzades i seqüeles neurològiques. Si no es tracta, la malària cerebral porta a l'estat de coma, que persisteix durant 24-72 hores. Al principi el pacient es pot recuperar però passades les 72 hores és fatal (Dumbo *et al.*, 2002). El període d'incubació (el temps des de que hi ha la infecció inicial fins que apareixen els primers símptomes) generalment varia entre 7 i 14 dies per a *P. falciparum*, 12 a 18 dies per a *P. vivax*, *P. ovale* i 18 a 40 dies per a *P. malariae*. Ocasionalment el període d'incubació pot arribar als 8 a 10 mesos per a *P. vivax* i *P. ovale* (Ferrer *et al.*, 2010).

Totes quatre espècies de *Plasmodium* que infecten a humans presenten un cicle de vida híbrid similar amb variacions mínimes (figura 1). La infecció humana comença quan els **esporozoïts** són injectats amb la saliva en una picada de mosquit. Els esporozoïts entren el sistema circulatori i en un interval de temps de entre 30-60 minuts envaeixen una cèl·lula hepàtica (**hepatòcit**). Després d'envair l'hepatòcit, el paràsit experimenta una replicació asexual. Aquesta fase de replicació s'anomena la fase esquizogònica pre-eritrocítica. No comporta simptomatologia i pot durar diversos dies. L'esquizogònia es refereix al procés asexual replicatiu en el qual el paràsit forma una progènia de paràsits preparats per envair. La progènia, anomenats **merozoïts**, són alliberats en el sistema circulatori després de la ruptura (**lisi**) de la cèl·lula hoste.

Durant l'esquizogònia de la sang, es dona el cicle intraeritrocític a la cèl·lula i es manifesten els símptomes de la malària. Els merozoïts alliberats per les cèl·lules del fetge infectades envaeixen eritròcits (**RBC**, de l'anglès "red blood cell"). Després d'entrar a l'RBC, el paràsit experimenta un període tròfic, durant el qual consumeix el contingut del glòbul vermell infectat (**RBCi**) i en modifica importantment la membrana per aconseguir una millor captació de substàncies del medi extracel·lular, seguit d'una replicació asexual. Els RBCi recentment envaït (0-18 hores) s'anomena

freqüentment com a **forma d'anell**, degut a la seva morfologia en els frotis de sang amb tinció de Giemsa. Mentre el paràsit augmenta de mida, la deixa de tenir forma "d'anell" i el RBCi passa a anomenar-se **trofozoït**

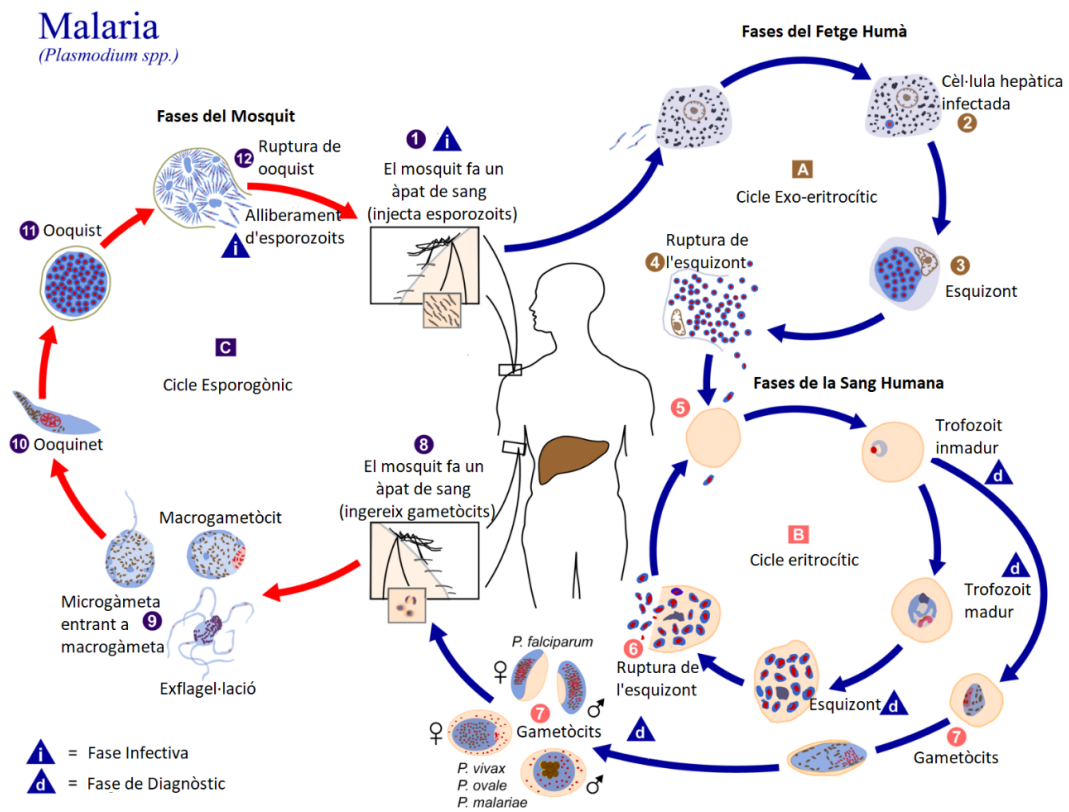


Figura 1: Cicle de vida de *Plasmodium* spp. Durant un àpat de sang, una femella del mosquit *Anopheles* infectada amb malària inoculara esporozoïts en l'hoste humà (1). (A) Cicle exoeritrocític: els esporozoïts infecten les cèl·lules del fetge (2) i maduren convertint-se en esquizonts (3), els quals es trenquen i alliberen merozoïts (4). (B) Cicle eritrocític: els merozoïts infecten els glòbuls vermells (5). Els trofozoïts maduren convertint-se en esquizonts, els quals es trenquen i alliberen merozoïts (6). Alguns paràsits es diferencien en etapes sexuals eritrocítiques (gametòcits) (7). (C) Cicle esporogènic: els gametòcits mascle i femella són ingerits pel mosquit durant un àpat de sang (8). Estant en l'estómac del mosquit, mascle i femella es fusionen, generant zigots (9). Els zigots esdevenen oocinets allargats i mòbils (10) i envaeixen la paret de l'intestí mitjà, on es desenvolupen, convertint-se en oocists (11). Els oocists creixen, es trenquen, i alliberen esporozoïts (12), els quals arriben a les glàndules salivaries del mosquit. La inoculació dels esporozoïts en un nou hoste humà perpetua el cicle de vida de la malària (1). Reeditat de Public Health Image Library (<http://phil.cdc.gov/phil/home/asp>). Imatge i llegenda de da Silva J. i Moser M., 2002.

(18-35 hores). La divisió nuclear determina el final de la fase trofozoït i l'inici de la fase **esquizont** (35-48 hores). L'esquizogònia eritrocítica consisteix de 3-5 rondes (depenent de l'espècie) de replicació nuclear seguida d'un procés de gemmació. Els esquizonts de l'última fase, en la qual els merozoïts són distingibles individualment s'anomenen **segmentadors** (42-48h). Després d'aproximadament 48 hores, el GVI es trenca i s'alliberen entre 8 a 32 merozoïts. Aquests merozoïts envaeixen nous eritròcits, iniciant una nova ronda d'esquizogònia (figura 2) (Ferrer *et al.*, 2010).



Figura 2: Frotis de sang amb tinció de Giemsa, mostrant les majors fases morfològiques durant el cicle intraeritrocític de Plasmodium falciparum (Z. *et al.*, 2003).

1.3. Parc Nacional de Jaú i Reserva Extractiva del riu Unini

El Parc Nacional de Jaú i la Reserva extractiva del riu Unini es troben a la selva amazònica, a l'estat de l'Amazones, a la República federativa del Brasil. El Parc Nacional de Jaú és la major reserva selvàtica del Brasil i el major parc natural del món en selva tropical humida intacta, amb una superfície de 23.778,9 km². La Reserva extractiva s'estén riu Unini aigües amunt, des de la desembocadura al Río Negro, cobrint així un àrea de 833.352 hectàrees (figura 3). Aquests dos territoris són contigus, i a partir d'ara al conjunt se'l citarà com a Parc Nacional de Jaú – RESEX Unini o com a Parc simplement.

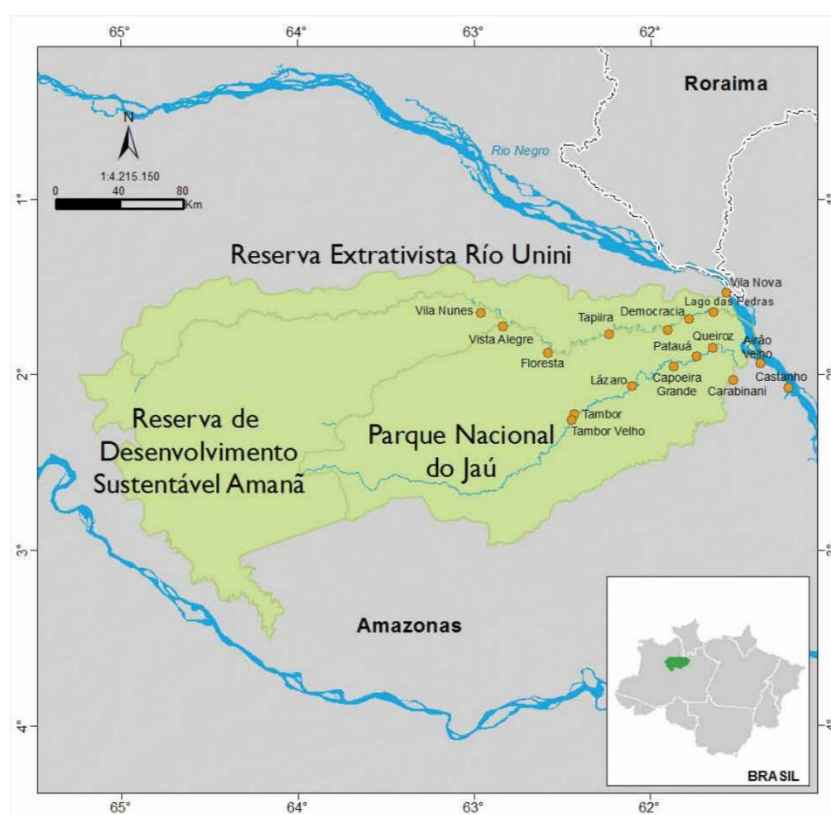


Figura 3: Mapa amb la localització del Parc Nacional de Jaú i de la Reserva extractiva del Riu Unini.

Com veiem a la taula 1, el cens l'any 2001 era de 920 persones. Aquestes estan distribuïdes en 12 comunitats: 9 al riu Unini i 3 al riu Jaú. La població més propera al Parc és la de Barcelos, a uns 80 quilòmetres del riu Unini i que compta amb uns 25.000 habitants. La comunicació amb l'exterior és

molt complicada, doncs només s'hi pot accedir per riu, per tant, el contacte dels habitants del Parc amb habitants de l'exterior és mínim.

Taula 1: Principals variables demogràfiques, per riu i per any censat, dels residents del Parc nacional de Jaú. (Borges et al., 2004)

Ítem	Cens 1992			Cens 1998			Cens 2001		
	Jaú	Unini	Total	Jaú	Unini	Total	Jaú	Unini	Total
Nombre de persones	377	602	979	325	639	964	251	669	920
Dones	180	277	457	155	295	450	122	303	425
Homes	197	325	522	170	344	514	129	366	495
Edat mitjana	19,3	19,2	19,3	21,3	23	22,1	24,5	24,2	24,4

Com una primera aproximació, des del punt de vista matemàtic i d'estudi, es tracta d'un sistema aïllat, és a dir, es pot considerar que no existeix cap intercanvi amb l'exterior. Per tant, podem considerar que qualsevol canvi produït en el sistema, depèn únicament de causes internes. Això facilita considerablement l'estudi, doncs no cal tenir en consideració que la incidència de la malaltia en regions contigües al Parc influeixi en la incidència de la malaltia dins del Parc. Concloem llavors, que el context és molt apropiat per fer un projecte de millora de salut i control de la malària, ja que es poden dur a terme accions controlades a escala local i avaluar-ne els resultats de manera senzilla.

A l'estat de l'Amazones hi ha dos tipus climàtics segons la classificació climatològica de Köppen. El tipus "Af" (Equatorial: càlid i plujós tot l'any, sense estacions) i el tipus "Am" (Monzònic: càlid i humit amb estació seca curta seguida d'una humida amb pluges fortes) (Font: <https://www.britannica.com/science/Koppen-climate-classification>). Com veiem a la figura 4, el Parc Nacional de Jaú es troba a la zona amb clima monzònic.

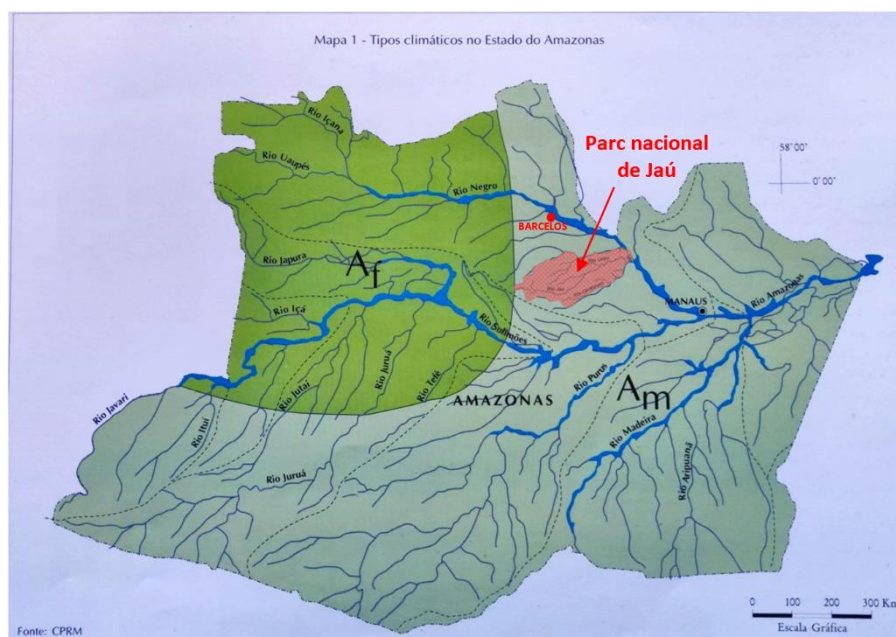


Figura 4 : Mapa amb els dos tipus climàtics de l'estat de l'Amazones, al Brasil: Af: equatorial; Am: monzònic. En vermell, la ubicació del Parc Nacional de Jaú – RESEX Uniní, i Barcelos. Imatge reeditada de Iñiguez Rojas and Toledo, 1998

Com veiem a la figura 6, s'observa una fluctuació important del nivell del Río Negro, del qual els rius Uniní i Jaú en són afluents. Aquesta fluctuació es relaciona amb la distribució dels brots de malària anualment. A l'estació seca, el nivell dels rius baixa, i deixa zones amb aigua estancada en la que la proliferació dels mosquits és molt elevada, doncs es troben en condicions idònies, causant una transmissió de la malaltia molt elevada. En canvi, quan les pluges s'intensifiquen, el nivell dels rius augmenta considerablement, fent desaparèixer aquestes zones d'aigua estancada i, per tant, disminuint la població de mosquits, resultant en una menor quantitat d'infeccions.

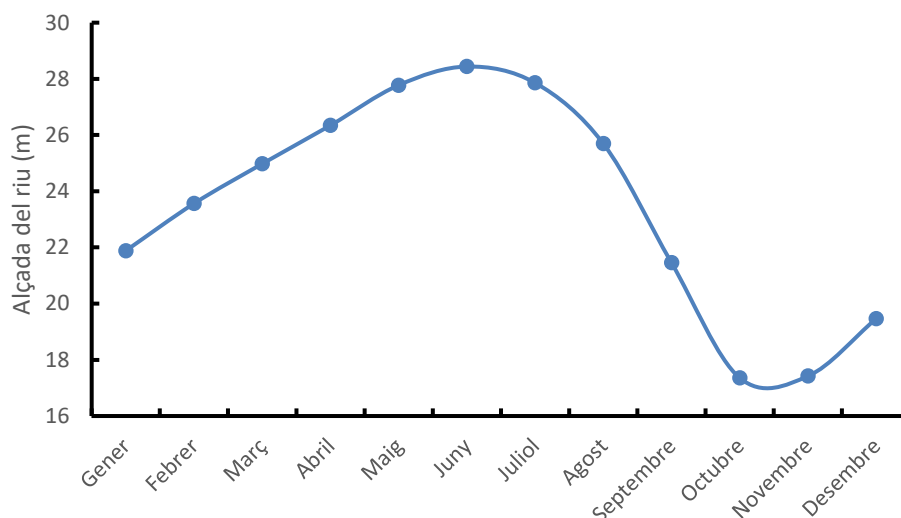


Figura 5: Alçada mitjana mensual del Río Negro a Manaus, entre els anys 2005 i 2011.

(Dades extretes de: Porto de Manaus, 2019)

En la figura 6, i coincidint amb el que s'ha comentat anteriorment, s'observa una curta estació seca (setembre octubre i novembre) i una estació humida amb pluges fortes la resta de l'any, sent aquestes més pronunciades entre febrer i maig.

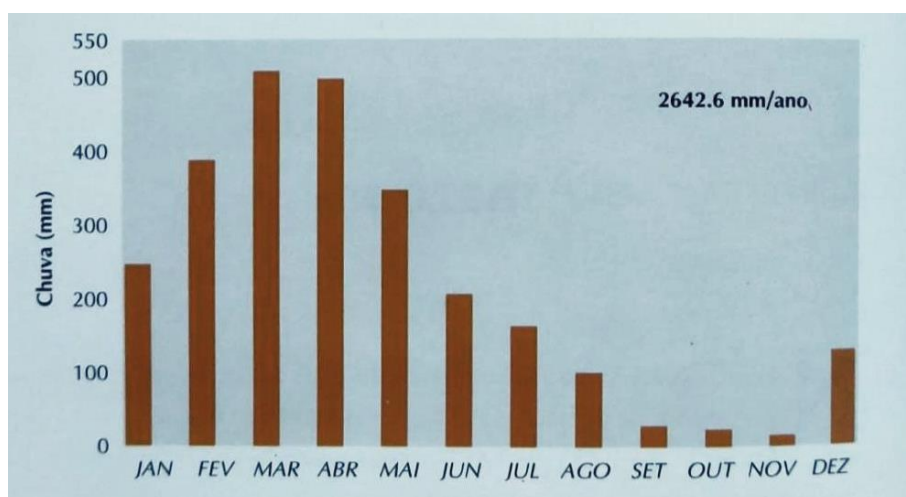


Figura 6: Pluviometria mitjana mensual a la conca del Río Negro, a Barcelos.

(Iñiguez Rojas and Toledo, 1998)

1.4. Projecte de millora de la salut

La Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional de Drassanes (UMTSID) participa des de l'any 2001 en un projecte de la ONG Nucli d'estudis per a l'Amazònia de Catalunya (NeAC). Aquest projecte consisteix en un programa de control de la malària, començant per un programa d'educació i d'implicació social, i seguit de la formació de persones de les diferents comunitats com a microscopistes i la dotació de material per a realitzar el diagnòstic i tractament de la malaltia. En cap moment es va promoure la instal·lació de mosquiteres ni cap mena d'acció per al control del vector. Es perseguia disminuir la incidència de la malaltia mitjançant la realització del diagnòstic correcte de forma ràpida, sense actuar sobre la població de mosquits, ni sobre les formes de vida de la població (Font: <https://barcelonaproscs.wordpress.com/proscs-barcelona/cooperacio-internacional/brasil/>).

Amb la finalitat de conèixer la realitat de salut al parc, a l'any 2001, per demanda de la població del Parc Nacional del Jaú, i en col·laboració amb la Fundació Victòria Amazònica, es va realitzar un diagnòstic de salut.

Amb la finalitat de compartir els resultats d'aquest diagnòstic amb la població del Parc i començar a pensar en estratègies de continuïtat, l'any 2003 es va realitzar al parc un taller de salut. També es va començar a treballar el material base del llibre que es publicaria en un futur. A l'any següent es van establir les bases de la relació entre les diferents institucions que treballen al Parc, i també es va continuar elaborant material per al llibre.

L'any 2005 finalment s'acaba el llibre, anomenat "Vivendo com saúde no Parque Nacional do Jaú", amb l'objectiu de fer un treball de prevenció i promoció de la salut al parc. Addicionalment, es va organitzar un taller al Parc per a decidir-ne el seu ús.

Un cop aprovada la nova Reserva Extractiva del riu Uniní, a l'any 2006, es convoca una reunió a Manaus per a reconsiderar el futur de les accions al Parc. Aquest any es signa el conveni de col·laboració entre la UMTSID/ICS – Universitat Autònoma de Barcelona i la Fundació de Medicina Tropical de l'Amazones, Manaus, Brasil.

Dos anys més tard, al 2008, s'organitza el primer curs de formació de microscopistes per al Parc Nacional de Jaú, realitzat a Barcelos. D'aquesta manera, s'introdueix la figura del microscopista,



amb la corresponent compra de microscopis i la seva introducció en els centres de salut, essent capaços a partir d'aquest moment, de fer el diagnòstic i el tractament de la malària. A més, s'inicia l'elaboració d'un altre llibre, en aquest cas sobre la malària.

L'any 2009 es realitza un viatge al Parc Nacional De Jaú, on es procedeix a la instal·lació de plaques solars en els centres de salut, així com l'entrega del llibre "Combatendo a malária no Parque Nacional do jaú – RESEX Unini", el qual s'ha elaborat durant l'últim any.

Finalment, durant l'any 2010, s'inicia una estratègia de millora de les comunicacions al Parc Nacional del Jaú/RESEX Unini (PROSICS Barcelona, 2013).

El resultat d'aquest projecte va ser espectacular, amb una gran reducció del nombre de casos de malària (figura 7).

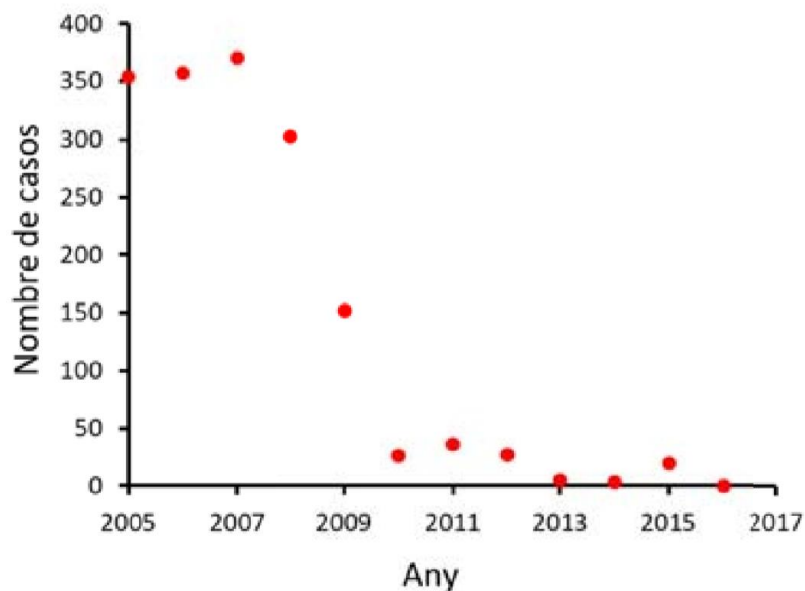


Figura 7: Evolució anual del nombre de casos de malària al Parc.

1.5. Objectius, context i estructura del treball

L'objectiu general del treball és analitzar el comportament de la incidència de la malària al Parc Nacional de Jaú (Amazònia, Brasil), tenint en consideració les mesures de control implementades en el marc del programa de millora de salut organitzat pel NeAC. Per assolir aquest objectiu general, es plantegen els objectius específics següents:

- Realitzar una revisió bibliogràfica dels models matemàtics en epidemiologia de malària.
- Desenvolupar un model matemàtic, el més simple possible, per comprendre el comportament experimental observat en l'evolució de la incidència de la malària al Parc Nacional de Jaú (2005-2016).
- Avaluar quantitativament els efectes de les activitats socio sanitàries i tecnològiques utilitzades en el control de la incidència en malària.
- Comprovar la viabilitat de controlar la propagació de la malària mitjançant el diagnòstic ràpid de les persones amb simptomatologia.

El treball s'ha desenvolupat sota la direcció del grup de recerca Biologia Computacional i Sistemes complexos (BIOCOM-SC) amb el suport de La Unitat de Medicina Tropical i Salut Internacional de Drassanes (UMTSID). El Dr. Jordi Gómez-Prats, responsable del programa desenvolupat al Parc Natural de Jaú i especialista en malalties tropicals, ens va proporcionar les dades experimentals i informació extensa sobre el programa de control i el context del Parc Nacional de Jaú, així com assessorament sobre el comportament de la malària per fer possible el treball. La Dra. Clara Prats i el Dr. Daniel López del grup BIOCOM-SC han dirigit la part matemàtica del treball.

Al capítol 2 es fa una introducció a la modelització matemàtica en epidemiologia, seguida d'una visió general dels diferents tipus de models epidemiològics. Seguidament, es presenta una taula on s'ha fet un recopilatori bibliogràfic de models epidemiològics de malària, amb l'objectiu de conèixer quins són els principals tipus de models utilitzats i tenir una visió general de les seves característiques.

Al capítol 3 es recull el desenvolupament de models matemàtics per estudiar la dinàmica de la malaltia al Parc. Primerament es desenvolupa un model inicial molt senzill que només considera el



total d'infectats anualment, i més endavant es planteja un model més elaborat, que té en consideració les fluctuacions mensuals del nombre d'infectats.

2. Models matemàtics sobre epidemiologia de la malària

2.1. Modelització matemàtica en epidemiologia

Històricament, les malalties infeccioses han tingut un gran impacte en la morbiditat i la mortalitat, derivant en la necessitat de realitzar prediccions o descripcions sobre l'evolució de les epidèmies.

La construcció de models matemàtics és una de les eines utilitzades avui en dia per al estudi de problemes en medicina, biologia, fisiologia, bioquímica o epidemiologia, entre altres àrees de coneixement. El seus objectius principals són descriure, explicar i predir fenòmens i processos en aquestes àrees. No obstant això, la seva aplicació es veu limitada sovint per la manca de coneixements i informació sobre els principis bàsics de la modelització matemàtica.

La importància de la construcció de models matemàtics per a malalties infeccioses és evident, doncs aquesta construcció revela algunes vegades relacions que no són òbvies a primera vista. També, un cop elaborat el model matemàtic, és possible extreure'n propietats i característiques de les relacions entre els elements que d'altra manera romandrien ocultes. D'altra banda, en la major part dels problemes amb malalties infeccioses del món real no és viable experimentar amb la realitat, ja que pot ser molt costós, perillós, immoral o fins i tot impossible. Per tant, és natural intentar superar aquesta dificultat amb la construcció d'un model que descrigui de manera adequada les característiques bàsiques de l'epidèmia i llavors utilitzar el model per predir les conseqüències d'introduir canvis específics. Per últim, la funció principal d'un model per a una malaltia infecciosa consisteix a proveir un mitjà que possibilita entendre la dispersió d'una malaltia infecciosa a través d'una població sota diferents escenaris (Montesinos-López and Hernández-Suárez, 2007).



2.2. Classificació de models

Depenent del camp a aplicar el model, aquest tindrà unes característiques determinades, ja que un model que expliqui el comportament d'una malaltia no es regirà pels mateixos principis i paràmetres que un que expliqui el comportament de tot un ecosistema, per exemple. Per tant es fa una classificació de models (Haefner, 2005).

Si el model és descriptiu i el seu comportament deriva de dades observades es tracta d'un model empíric. D'altra banda, si el model basa el seu comportament en regles prèviament establertes es tracta d'un model mecanicista.

Si les variables del model no es modifiquen en el temps es tracta d'un model estàtic. Altrament es tracta d'un model dinàmic. Dins dels models dinàmics, si aquest representa el temps de forma contínua es tracta d'un model continu. En canvi, un model discret és aquell on els elements que es consideren no són continus.

Finalment si el model permet esdeveniments aleatoris és un model estocàstic. Del contrari es tracta d'un model determinista.

En epidemiologia, s'utilitzen principalment dos tipus de models matemàtics. Per una banda estan els models compartimentats o centrats en estats, els quals solen ser deterministes i es considera que els individus pertanyen a un conjunt el qual presenta un estat particular. Després es troben els models basats en agents (ABM), els quals solen tenir una forta component estocàstica i s'hi estudia el comportament de cada individu en particular.

2.2.1. Models estructurats en compartiments

Els models estructurats en compartiments són models deterministes. Aquests models es centren en els estats pels que passa l'individu, tractant-lo com a part d'un conjunt, i no de manera particular.

Dins d'aquest tipus de models hi trobem una gran varietat. L'acrònim del model ens indica per quants estats passen els individus.

L'elecció d'un model sol dependre dels individus infecciosos a través dels quals es propagui la malaltia. Per exemple, les malalties víriques solen fer que un individu prèviament infectat presenti una resistència a tornar-se a infectar.

Quan s'estudien models centrats en estats, és molt important la variació d'aquest estat al llarg del temps. El flux de nous infectats està directament relacionat amb les densitats de poblacions tant sana com infectada, ja que el nou nombre d'infectat dependrà del nombre d'interaccions entre els membres d'aquestes dues poblacions.

D'altra banda, la malaltia té un període de duració determinat que establirà el temps que romandrà un individu dins l'estat infectat. Un cop complert aquest temps, l'individu passarà a una nova classe, per exemple, la de resistència a la malaltia en el cas d'un model SIR (Susceptibles-Infectats-Recuperats).

Un cop establert el comportament de les diferents classes, aquest es tradueix en equacions, les quals ens determinen el flux entre estats de cada classe en qualsevol període de temps.

A continuació s'expliquen alguns tipus de models en aquest àmbit.



Model SI

En aquest model els individus es divideixen en dues classes: susceptibles (S) i infectats (I) (figura 8).

El paràmetre α està relacionat amb la velocitat d'infecció.

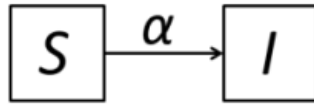


Figura 8: Diagrama d'estats del model SI.

S: Susceptibles, I: Infectats

Es regeix per les següents equacions:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha S I \quad (2-1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha S I \quad (2-2)$$

Aquest és un model molt simple, però descriu correctament el comportament d'algunes epidèmies o plagues, com és el cas de la plaga de la fil-loxera de finals del segle XIX. En aquest model, al cap d'un temps, tota la població acaba infectada.

Model SIS

En aquest model s'introdueix una modificació respecte el model SI, es considera que els infectats, gràcies al tractament o al sistema immunitari, es poden guarir i tornar a ser susceptibles. D'aquesta manera sorgeix el paràmetre β relacionat amb la taxa de curació (figura 9).

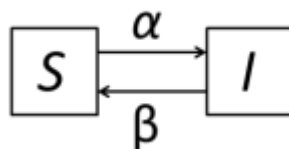


Figura 9: Diagrama d'estats del model SIS.

S: Susceptibles, I: Infectats

El sistema d'equacions anterior es veu lleugerament modificat:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha S I + \beta I \quad (2-3)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha S I - \beta I \quad (2-4)$$

El sistema podrà assolir un estat estacionari on es mantingui un nombre de susceptibles i un nombre d'infectats. En l'estat estacionari hi ha un flux constant entre susceptibles i infectats, contínuament hi ha noves infeccions al mateix temps que hi ha recuperacions.

Model SIR

En aquest model es diferencia un estat més per als individus: recuperat (R, de l'anglès *recovered* o *removed*). Els infectats poden guarir-se, guanyant immunitat i per tant perden la possibilitat de tornar a ser susceptible, poden ser aïllats, o també poden morir (figura 10).

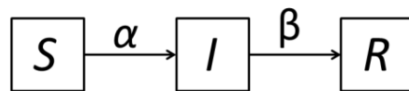


Figura 10: Diagrama d'estats del model SIR.

S: Susceptibles, *I:* Infectats, *R:* Recuperats

El model es descriu mitjançant les següents equacions (2-1, 2-2, i 2-3):

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha S I \quad (2-5)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha S I - \beta I \quad (2-6)$$

$$\frac{dR}{dt} = \beta I \quad (2-7)$$

Aquest ha estat un model veritablement important en l'aplicació de l'epidemiologia matemàtica, especialment perquè permet entendre la relació entre el nombre de persones susceptibles i els efectes que tindrà l'epidèmia en la població. El model descriu correctament la dinàmica d'algunes infeccions com la grip que afecta periòdicament a la població.

Model SIRS

El model SIRS és una variació del model SIS en el que la població R pot tornar a ser susceptible amb una taxa γ (figura 11).

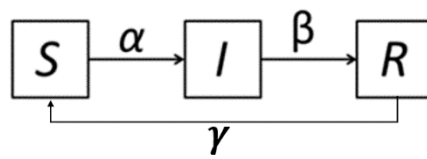


Figura 11: Diagrama d'estats del model SIRS.

S: Susceptibles, I: Infectats, R: Recuperats

En aquest cas el sistema d'equacions serà:

$$\frac{dS}{dt} = -\alpha S I + \gamma R \quad (2-8)$$

$$\frac{dI}{dt} = \alpha S I - \beta I \quad (2-9)$$

$$\frac{dR}{dt} = \beta I - \gamma R \quad (2-10)$$

Si considerem aquest conjunt d'equacions podrem constatar que és possible tenir més d'una onada d'infeccions. Després d'haver disminuït la infecció, aquesta pot tornar a augmentar degut a la reincorporació de membres de la població com a susceptibles.

Model SEIR

En aquest model, variació del SIR, una persona que ha adquirit el paràsit no desenvolupa la malaltia automàticament. Per tant es considera una nova població anomenada E, de l'anglès *exposed* (figura 12). En determinades malalties la població E no transmet la malaltia, com en el cas de la tuberculosi; en altres si que ho fan, com en el cas de la grip.

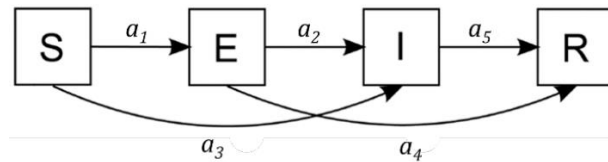


Figura 12: Diagrama d'estats del model SEIR.

S: Susceptibles, E: Exposed, I: Infectats, R: Recuperats

El model es descriu mitjançant les següents equacions (2-4, 2-5, 2-6 i 2-7).

$$\frac{dS}{dt} = -a_1 S I - a_3 S I \quad (2-11)$$

$$\frac{dE}{dt} = a_1 S I - a_2 E - a_4 E \quad (2-12)$$

$$\frac{dI}{dt} = a_2 E - a_3 S I - a_5 I \quad (2-13)$$

$$\frac{dR}{dt} = a_4 E + a_5 I \quad (2-14)$$

Models per malalties amb transmissió vectorial

Una part molt important de les malalties infeccioses que afecten a la població mundial són transmiseses per vectors, com en el cas del dengue o la malària. Un vector és un organisme viu que transmet un agent patògen des d'individus o animals infectats a altres que encara no porten aquest agent. La major part dels vectors són insectes hematòfags, ja que els virus i bacteris poden arribar fàcilment al torrent sanguini després del contacte del vector amb la superfície corporal humana.

Un exemple de model SIR amb transmissió vectorial seria el següent, fet per al dengue (figura 13) (Nishiura, 2006):

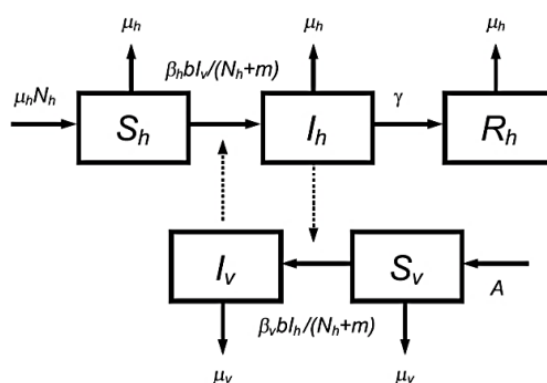


Figura 13: Diagrama d'estats del model SEIR amb transmissió vectorial.

S_h : Humans susceptibles, I_h : Humans infectats, R_h : Humans recuperats, I_v : Mosquits infectats, S_v : Mosquits Susceptibles

Es considera un model estructurat en compartiments, a més dels compartiments amb humans propis del model SIR considerem dos compartiments més per controlar el vector. N_h és el nombre de persones del sistema que considerarem contant. S_h són les persones susceptibles, I_h les persones infectades i R_h les persones recuperades o aïllades. S_v són els mosquits susceptible i I_v els mosquits infectats. μ_h i μ_v és la mortalitat per capita d'homens i mosquits. β_h i β_v és la probabilitat de transmetre l'agent del mosquit a l'humà i de l'humà al mosquit respectivament. b

és el nombre mitjà de picades de mosquit per dia. m el nombre d'hostes alternatius (altres animals). γ és la velocitat de recuperació (γ^{-1} és la durada mitjana del període infecció).

Les equacions que descriuen el sistema són:

$$\frac{dS_h}{dt} = \mu_h(N_h - S_h) - \frac{\beta_h b}{N_h + m} S_h I_v \quad (2-15)$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \frac{\beta_h b}{N_h + m} S_h I_v - (\mu_h + \gamma) I_h \quad (2-16)$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \gamma I_h - \mu_h R_h \quad (2-17)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = A - \frac{\beta_v b}{N_h + m} S_v I_h - \mu_v S_v \quad (2-18)$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \frac{\beta_v b}{N_h + m} S_v I_h - \mu_v I_v \quad (2-19)$$

2.2.2. Models ABM i Xarxes complexes

Els models presentats en els punts anteriors també els podem plantejar utilitzant metodologia basada en agents (ABM).

Un model ABM és un tipus de model computacional per a la simulació d'accions i interaccions d'entitats autònomes amb l'objectiu d'avaluar els seus efectes sobre el sistema en conjunt.

Amb els models ABM es poden obtenir els mateixos resultats que amb l'ús de models estructurats en compartiments, amb l'avantatge de poder estudiar els efectes de la diversitat individual. D'aquesta manera els models ABM seran especialment útils per poder assajar l'efecte de diferents estratègies de salut pública de forma força versemblant. Tanmateix, la presumpció d'una interacció aleatòria no és suficient per modelitzar la propagació de certes malalties i plagues, per aquest

motiu, en els models AMB també s'hi pot introduir patrons de contacte entre els individus de la població.

Per aquest motiu, a finals de la dècada del 90 la comunitat científica va començar a interessar-se per l'estudi de les xarxes complexes. Aquestes són útils per estudiar la dinàmica en la transmissió d'una malaltia infecciosa. En aquestes xarxes, els nodes o vèrtexs (cercles) representen els elements del sistema i les línies que uneixen els punts representen les interaccions entre ells (figura 14).

A les xarxes es descriu la dinàmica de la població a través dels patrons de contacte. La importància

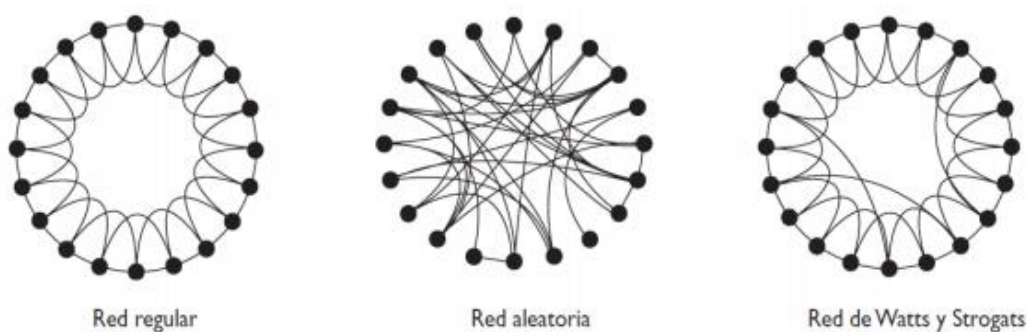


Figura 14: Diagrames dels 3 principals tipus de xarxes.

del patró de contacte és una funció del grau de contagiositat de la malaltia. Les infeccions es transmeten de persona a persona, ja sigui directament o a través de l'aire, els aliments o el aigua. Com més estret sigui el contacte per produir la transmissió més important és el patró de contacte.

2.3. Revisió de models matemàtics d'epidemiologia de la malària

S'ha realitzat una recerca bibliogràfica online mitjançant el cercador de *Web of Science* per tal de fer un recopilatori de models epidemiològics de malària, amb l'objectiu de conèixer quins són els principals tipus de models utilitzats i tenir una visió general de les seves característiques (taules 2 i 3).

La majoria d'ells són models estructurats per compartiments en equacions diferencials, és a dir, models tipus SEIR, que tenen en compte tant l'hoste com el vector. Tot i això cadascun dels models té altres variables afegides per a poder adaptar el model SEIR al seu estudi concret. S'observen certes propietats que comparteixen la majoria dels models detallats en la taula 2, com la

importància del context geogràfic, climatològic o social per al desenvolupament dels models, doncs cadascun d'aquests està dotat de paràmetres que el fan apte per a una regió concreta.

Gran part dels models estudien el paràsit *Plasmodium vivax*, d'altres consideren *Plasmodium falciparum*, o els dos, però la majoria no especifiquen una espècie de Plasmodium concreta.

En alguns articles s'estudia una espècie de mosquit Anopheles concreta (la predominant a la regió per la que s'ha adaptat el model), suggerint la importància del context com ja s'ha dit.



Taula 2: Recopilació de models epidemiològics de malària, detallant-ne les seves equacions i el diagrama

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Equacions	Diagrama	Referència
<p>Continu per compartiments (Equacions lineals)</p>	<p>Vector/ Hoste</p>	<p><i>Plasmodium vivax</i></p>	$\begin{aligned} \dot{S}_1 &= p\mu N + \delta L_1 + (1-m_1)\tau I_1 - \sigma a p_h S_1 V/N - \mu S_1, \\ \dot{E}_1 &= \sigma a p_h (S_1 + L_1) V/N - (\mu + \phi) E_1, \\ \dot{I}_1 &= \phi E_1 + \omega L_1 - (\mu + \tau) I_1, \\ \dot{L}_1 &= m_1 \tau I_1 - \sigma a p_h L_1 V/N - (\mu + \omega + \delta) L_1, \\ \dot{S}_2 &= (1-p)\mu N + \delta L_2 + (1-m_2)\tau I_2 - a p_h S_2 V/N - \mu S_2, \\ \dot{E}_2 &= a p_h (S_2 + L_2) V/N - (\mu + \phi) E_2, \\ \dot{I}_2 &= \phi E_2 + \omega L_2 - (\mu + \tau) I_2, \\ \dot{L}_2 &= m_2 \tau I_2 - a p_h L_2 V/N - (\mu + \omega + \delta) L_2, \\ \dot{U} &= \eta M - a p_{m1} U I_1 / N - a p_{m2} U I_2 / N - \eta U, \\ \dot{W} &= a p_{m1} U I_1 / N + a p_{m2} U I_2 / N - (\eta + \gamma) W, \\ \dot{V} &= \gamma W - \eta V. \end{aligned}$	<p>The diagram illustrates the life cycle of Plasmodium vivax. It shows two human compartments: S₁ (susceptible with G6PD deficiency) and S₂ (susceptible without G6PD deficiency). Transitions include recruitment (pμN, (1-p)μN), natural death (μS₁, μS₂), and infection (σap_hS₁V/N, ap_hS₂V/N). The mosquito life cycle is shown with compartments U (uninfected), W (infected), and V (transmission stage). Mosquitoes are recruited at rate ηM and die at rate ηU. Mosquitoes bite humans at rates a p_{m1} I₁ U/N and a p_{m2} I₂ U/N, and are cleared at rate (η+γ)W. Mosquitoes also die at rate ηV. Mosquitoes can be recruited from humans at rate δL₁ and δL₂.</p>	<p>(Chamchod and Beier, 2013)</p>
<p>Continu per compartiments (Equacions lineals)</p>	<p>Vector/ Hoste</p>	<p>No especificat</p>	$\begin{cases} \dot{S}_h = \Lambda_h - (\bar{\beta}_s \frac{I_s}{N_h} + \bar{\beta}_r \frac{I_r}{N_h}) S_h + \gamma_h I_h - \mu_h S_h, \\ \dot{I}_h = (\bar{\beta}_s \frac{I_s}{N_h} + \bar{\beta}_r \frac{I_r}{N_h}) S_h - \mu_h I_h, \\ \dot{S}_s = (1 - \theta) \Lambda_v - \bar{\beta}_{sh} \frac{I_h}{N_h} S_s - \mu_s S_s + \delta_r S_r, \\ \dot{I}_s = \bar{\beta}_{sh} \frac{I_h}{N_h} S_s + \delta_r I_r - \mu_s I_s, \\ \dot{S}_r = \theta \Lambda_v - \bar{\beta}_{rh} \frac{I_h}{N_h} S_r - \mu_r S_r + \delta_s S_s, \\ \dot{I}_r = \bar{\beta}_{rh} \frac{I_h}{N_h} S_r + \delta_s I_s - \mu_r I_r. \end{cases}$	<p>No mostrat a la publicació</p>	<p>(Wairimu et al., 2018)</p>

Taula 2: Continuació

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Equacions	Diagrama	Referència
<p>Continu per compatiments (Equacions diferencials)</p>	<p>Vector/ Hoste</p>	<p>No especificat</p>	$\frac{dE_c(t)}{dt} = \lambda_c(T)S_c - (\sigma_c + \mu_h)E_c,$ $\frac{dE_{cr}(t)}{dt} = (1 - \epsilon_c)\lambda_c(T)S_{cr} - (\sigma_{cr} + \mu_h)E_{cr},$ $\frac{dI_c(t)}{dt} = \sigma_c E_c - (\gamma_c + \mu_h + \delta_c)I_c,$ $\frac{dI_{cr}(t)}{dt} = \sigma_{cr} E_{cr} - (\gamma_{cr} + \mu_h + \delta_{cr})I_{cr},$ $\frac{dW_c(t)}{dt} = \gamma_c I_c - (\mu_h + \psi_c)W_c,$ $\frac{dW_{cr}(t)}{dt} = \gamma_{cr} I_{cr} - (\mu_h + \theta_{cr}\psi_c)W_{cr},$ $\frac{dS_a(t)}{dt} = \xi_h S_c - \lambda_a(T)S_a - \mu_h S_a,$ $\frac{dS_{ar}(t)}{dt} = \psi_a(W_a + \theta_{ar}W_{ar}) + \xi_h S_{cr} - (1 - \epsilon_a)\lambda_a(T)S_{ar} - \mu_h S_{ar},$ $\frac{dE_a(t)}{dt} = \lambda_a(T)S_a - (\sigma_a + \mu_h)E_a,$ $\frac{dE_{ar}(t)}{dt} = (1 - \epsilon_a)\lambda_a(T)S_{ar} - (\sigma_{ar} + \mu_h)E_{ar},$ $\frac{dI_a(t)}{dt} = \sigma_a E_a - (\gamma_a + \mu_h + \delta_a)I_a,$ $\frac{dI_{ar}(t)}{dt} = \sigma_{ar} E_{ar} - (\gamma_{ar} + \mu_h + \delta_{ar})I_{ar},$ $\frac{dW_a(t)}{dt} = \gamma_a I_a - (\mu_h + \psi_a)W_a,$ $\frac{dW_{ar}(t)}{dt} = \gamma_{ar} I_{ar} - (\mu_h + \theta_{ar}\psi_a)W_{ar},$ $\frac{dM_a(t)}{dt} = \alpha_l(T) \left(1 - \frac{M_a}{K_v}\right) (M_s + M_i) - \xi_l(T, R)M_a - \mu_l(T)M_a,$ $\frac{dM_s(t)}{dt} = \xi_l(T, R)M_a - \lambda_m(T)M_s - \mu_m(T)M_s,$ $\frac{dM_i(t)}{dt} = \lambda_m(T)M_s - \mu_m(T)M_i,$		<p>(Okuneye and Gumel, 2017)</p>



Taula 2: Continuació

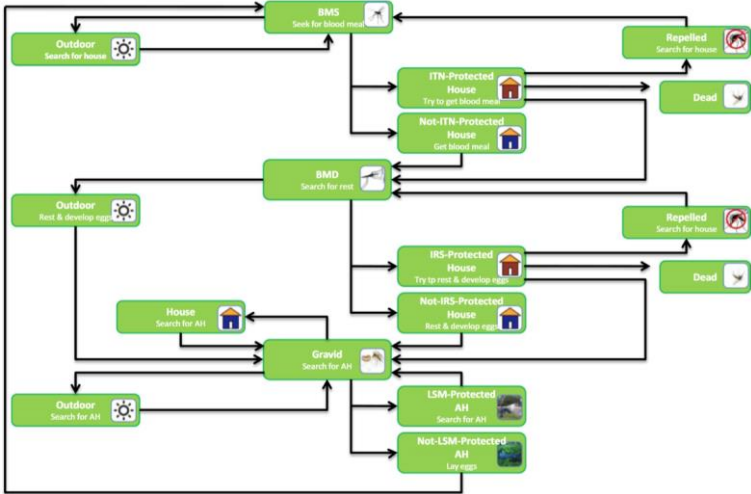
Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Equacions	Diagrama	Referència
Continu per compartiments (Equacions Diferencials)	Vector/ Hoste	<i>Plasmodium vivax</i>	$\frac{dA}{dt} = \delta \left(1 - \frac{A}{k_a}\right) N_v - \xi A - \mu_a A$ $\frac{dS_v}{dt} = \xi A - \beta_{hv} S_v I_h / N_h - \mu_v S_v$ $\frac{dI_v}{dt} = \beta_{hv} S_v I_h / N_h - \mu_v I_v$ $\frac{dS_h}{dt} = \mu_{hb} N_h + (1 - m) \gamma I_h + \rho L_h - \beta_{vh} S_h I_v / N_h - \mu_{hd} S_h$ $\frac{dE_h^s}{dt} = p \beta_{vh} I_v (S_h + L_h) / N_h - \alpha_s E_h^s - \mu_{hd} E_h^s$ $\frac{dE_h^l}{dt} = (1 - p) \beta_{vh} I_v (S_h + L_h) / N_h - \alpha_l E_h^l - \mu_{hd} E_h^l$ $\frac{dI_h}{dt} = \alpha_s E_h^s + \alpha_l E_h^l + \omega L_h - \gamma I_h - \mu_{hd} I_h$ $\frac{dL_h}{dt} = m \gamma I_h - \omega L_h - \rho L_h - \beta_{vh} L_h I_v / N_h - \mu_{hd} L_h$ <p>where $N_v = S_v + I_v$ and $N_h = S_h + E_h^s + E_h^l + I_h + L_h$.</p>		(Kim, Choi and Lee, 2019)
Continu per compartiments (Equacions diferencials)	Vector/ Hoste	No especificat	$\frac{dS_h(t)}{dt} = \lambda - \mu_h S_h(t) - \varphi(S_h(t), I_v(t)) + k_h R_h(t) + \int_0^\infty (1 - f(a)) \gamma(a) i_h(t, a) da,$ $\frac{\partial i_h(t, a)}{\partial t} + \frac{\partial i_h(t, a)}{\partial a} = -\delta(a) i_h(t, a),$ $\frac{dR_h(t)}{dt} = \int_0^\infty f(a) \gamma(a) i_h(t, a) da - (\mu_h + k_h) R_h(t),$ $\frac{dI_v(t)}{dt} = (N_v - I_v(t)) \int_0^\infty k(a) i_h(t, a) da - \mu_v I_v(t),$	No mostrat a la publicació	(Wang, Chen and Liu, 2018)

Taula 2: Continuació

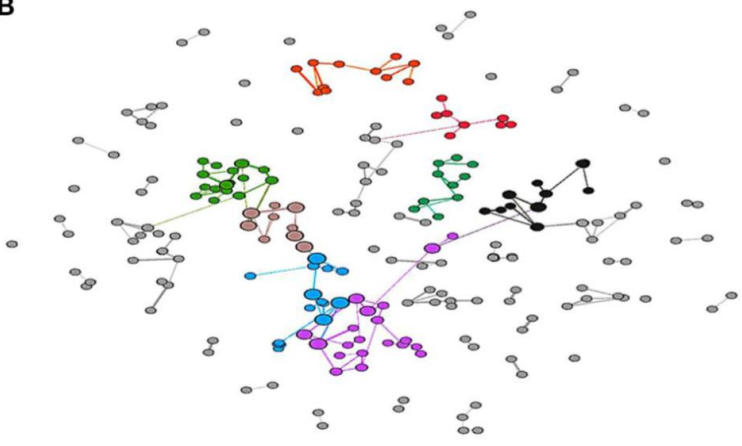
Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Equacions	Diagrama	Referència
Continu per compartiments (Equacions diferencials)	Vector/ Hoste	No especificat	$\frac{dN_v}{dt} = \frac{\alpha_v N_v}{1 + N_v + S_g} (1 - \xi_v N_v) N_v - \mu_v N_v,$ $\frac{dE_v}{dt} = \lambda_v (N_v - E_v - I_v) - (\mu_v + \gamma_v) E_v,$ $\frac{dI_v}{dt} = \gamma_v E_v - \mu_v I_v,$ $\frac{dS_g}{dt} = B(N_v) - \mu_v S_g.$ $\frac{dS_h}{dt} = \Lambda_h - (\mu_h + \lambda_h) S_h + \theta_h R_h,$ $\frac{dE_h}{dt} = \lambda_h S_h - (\mu_h + \gamma_h) E_h,$ $\frac{dI_h}{dt} = \gamma_h E_h - (\mu_h + \delta_h + \eta_h) I_h,$ $\frac{dR_h}{dt} = \eta_h I_h - (\mu_h + \theta_h) R_h,$		(Yin <i>et al.</i> , 2018)
Continu per compartiments (Equacions diferencials)	Vector/ Hoste	<i>Plasmodium falciparum</i>	$\frac{dL_v(t)}{dt} = \lambda_L(t)(S_v(t) + I_v(t)) - \mu_L(t)L_v(t) - \alpha L_v(t)^2 - \lambda_v(t)L_v(t),$ $\frac{dS_v(t)}{dt} = \lambda_v(t)L_v(t) - b\beta(t, k) \frac{pI_h(t)}{pI_h(t) + l(N_h - I_h(t))} S_v(t) - \mu(t, k)S_v(t),$ $\frac{dI_v(t)}{dt} = b\beta(t, k) \frac{pI_h(t)}{pI_h(t) + l(N_h - I_h(t))} S_v(t) - \mu(t, k)I_v(t),$ $\frac{dI_h(t)}{dt} = c\beta(t, k) \frac{l(N_h - I_h(t))}{pI_h(t) + l(N_h - I_h(t))} I_v(t) - (d_h + \rho)I_h(t),$	No mostrat a la publicació	(Wang and Zhao, 2018)



Taula 2: Continuació

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Equacions	Diagrama	Referència
Basat en agents amb espai explícit	Vector/ Paràsit/ Hoste/ Espai	<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	No mostrat a la publicació	No mostrat a la publicació	(Pizzitutti <i>et al.</i> , 2018)
Basat en agents amb espai explícit	Vector/ Espai	<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	No mostrat a la publicació		(Alam <i>et al.</i> , 2017)

Taula 2: Continuació

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Equacions	Diagrama	Referència
Xarxes (Metanetwork transmission)	Vector/ Hoste	No especificat	No mostrat a la publicació	B 	(Li <i>et al.</i> , 2018)

Taula 3: Recopilació de models de malària, detallant-ne les variables i una breu descripció del propòsit/resultat de l'article

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Variables	Descripció	Ajust a dades experimentals?	Referència
Continu per compartiments (Equacions lineals)	Vector/ Hoste	<i>Plasmodium vivax</i>	<p>S₁: Humans susceptibles amb deficiència de G6PD</p> <p>E₁: Humans latents amb deficiència de G6PD</p> <p>I₁: Humans infecciosos amb deficiència de G6PD</p> <p>L₁: Humans portadors d'hipnozonts amb deficiència de G6PD</p> <p>S₂: Humans susceptibles</p> <p>E₂: Humans latents</p> <p>I₂: Humans infecciosos</p> <p>L₂: Humans portadors d'hipnozonts</p> <p>U: Mosquits susceptibles</p> <p>W: Mosquits latents</p> <p>V: Mosquits infecciosos</p>	La deficiència de l'enzim glucosa-6-fosfat-deshidrogenasa (G6PD) pot augmentar el nombre d'infectats per <i>P. vivax</i> .	No	(Chamchod and Beier, 2013)
Continu per compartiments (Equacions lineals)	Vector/ Hoste	No especificat	<p>S_h: Humans susceptibles</p> <p>I_h: Humans infecciosos</p> <p>S_v: Vectors susceptibles sensibles</p> <p>I_s: Mosquits infectats sensibles</p> <p>S_r: Mosquits susceptibles resistent</p> <p>I_r: Mosquits infectats resistent</p>	Model per investigar els efectes de la resistència a les estratègies de control. El model captura el desenvolupament de la resistència, així com la pèrdua de resistència en mosquits i com afecten el progrés en el control de la malària.	No	(Wairimu <i>et al.</i> , 2018)

Taula 3: Continuació

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Variables	Descripció	Ajust a dades experimentals?	Referència
Continu per compartiments (Equacions diferencials)	Vector/ Hoste	No especificat	S_c : Nens susceptibles S_{cr} : Nens susceptibles amb immunitat contra la re-infecció E_c : Nens en fase de latència E_{cr} : Nens en fase de latència amb immunitat contra la re-infecció I_c : Nens infecciosos I_{cr} : Nens infecciosos amb immunitat contra la re-infecció W_c : Nens tractats W_{cr} : Nens recuperats amb immunitat contra la re-infecció S_a : Adults susceptibles S_{ar} : Adults susceptibles amb immunitat contra la re-infecció E_a : Adults en fase de latència E_{ar} : Adults en fase de latència amb immunitat contra la re-infecció I_a : Adults infecciosos I_{ar} : Adults infecciosos amb immunitat contra la re-infecció W_a : Adults recuperats W_{ar} : Adults recuperats amb immunitat contra la re-infecció M_a : Mosquits aquàtics M_s : Mosquits susceptibles M_i : Mosquits infecciosos λ_j : Ratio d'infecció per a nens, adults i mosquits susceptibles	La transmissió de la malaltia augmenta amb l'augment de la temperatura i les pluges. Es demostra que introduir l'edat i la susceptibilitat reduïda en el model té un efecte marginal en la dinàmica de transmissió de la malaltia.	No	(Okuneye and Gumel, 2017)

Taula 3: Continuació

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Variables	Descripció	Ajust a dades experimentals?	Referència
Continu per compartiments (Equacions Diferencials)	Vector/ Hoste	<i>Plasmodium vivax</i>	S_h : Humans susceptibles E_h^s : Humans infectats no infecciosos amb curt període d'incubació E_h^l : Humans infectats no infecciosos amb llarg període d'incubació I_h : Humans infecciosos L_h : Humans portadors d'hipozonts A : Mosquits inmadurs en fase aquàtica S_v : Mosquits susceptibles I_v : Mosquits infecciosos	Els resultats mostren que el canvi climàtic augmentarà el risc de brots de malària.	No	(Kim, Choi and Lee, 2019)
Continu per compartiments (Equacions diferencials)	Vector/ Hoste	No especificat	S_h : Humans susceptibles $i_h(t,a)$: Humans amb temps d'infecció a l'instant t R_h : Humans recuperats I_v : Mosquits infecciosos	Es demostra que l'edat de la infecció i la incidència no lineal no només afecten la velocitat reproductiva bàsica, sinó que també podrien afectar els valors de l'estat estacionari endèmic.	No	(Wang, Chen and Liu, 2018)
Continu per compartiments (Equacions diferencials)	Vector/ Hoste	No especificat	S_h : Humans susceptibles E_h : Humans infectats no infecciosos I_h : Humans infecciosos R_h : Humans recuperats N_v : Mosquits totals E_v : Mosquits infectats no infecciosos I_v : Mosquits infecciosos S_g : Mosquits estèrils	Model SEIR amb alliberament de mosquits estèrils per a disminuir la transmissió.	No	(Yin <i>et al.</i> , 2018)

Taula 3: Continuació

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Variables	Descripció	Ajust a dades experimentals?	Referència
Continu per compatiments (Equacions diferencials)	Vector/ Hoste	<i>Plasmodium falciparum</i>	L _v : Mosquits en estat juvenil S _v : Mosquits susceptibles adults I _v : Mosquits infecciosos adults I _h : Humans infecciosos	S'estudia el cas de transmissió de la malària a Port Harcourt, Nigèria. Les troballes mostren que l'ús de mosquiteres tractades té un efecte positiu en la reducció de RO i que la malària pot ser eliminada d'aquesta àrea si més del 75% de la població humana les utilitzés.	No	(Wang and Zhao, 2018)
Basat en agents amb espai explícit	Vector/ Paràsit/ Hoste/ Espai	<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	Agents mosquit amb paràmetres com temps pel desenvolupament desde fase aquàtica i probabilitat de picades. Agents <i>Plasmodium</i> amb paràmetres com el temps d'incubació, diferents per les dues espècies. Agents humans estructurats per segments d'edat, professió i activitats diàries. Espai explícit, amb diferents nivells de protecció contra les picades.	Model basat en agents per a estudiar la influència del moviment humà en la transmissió de la malària a escala local, en un ambient Amazònic Peruà.	No	(Pizzitutti <i>et al.</i> , 2018)
Basat en agents amb espai explícit	Vector/ Espai	<i>Plasmodium vivax</i> <i>Plasmodium falciparum</i>	Agents mosquit amb paràmetres d'activitat Espai explícit amb temperatura i pluja diària Ús de mosquiteres tractades amb insecticides i tractament d'interiors amb insecticides d'acció residual.	S'estudia l'impacte de diferents estratègies de control del vector.	No	(Alam <i>et al.</i> , 2017)

Taula 3: Continuació

Tipus de Model	Elements considerats	Paràsit estudiat	Variables	Descripció	Ajust a dades experimentals?	Referència
Xarxes (Metanetwork transmission)	Vector/ Hoste	No especificat	N_{lt} : Mosquits en estat de larva N_{at} : Mosquits adults $N_{m,t,h}$: Humans movent-se a nodes adjacents $N_{u,v,h}$: Humans movent-se del node u al node v $N_{m,t,m}$: Mosquits movent-se a nodes adjacents $N_{u,v,m}$: Mosquits movent-se del node u al node v	Model tipus xarxa per a predir la evolució de la malària, basant-se a la geografia de Gàmbia.	No	(Li <i>et al.</i> , 2018)

Amb la informació recollida a les taules, podem veure que els models estructurats en compartiment s'utilitzen principalment per a provar hipòtesis sobre com certes característiques (deficiència d'un enzim, augment de la temperatura i les pluges, edat de la infecció, etc.) afecten a la dinàmica de la malaltia. Són models molt complexos, amb una gran quantitat de variables i paràmetres, i no estan ajustats a dades experimentals. Això suposa un problema, doncs ens fa recordar el principi de parsimònia o Navalla d'Ockham, un principi metodològic segons el qual les hipòtesis introduïdes per a explicar un fenomen no s'han d'utilitzar més enllà del que és estrictament necessari i, per tant, la més simple de diverses hipòtesis sempre ha de ser la preferida. En resum, cal utilitzar models més senzills que puguin incorporar dades experimentals, abans de desenvolupar models tant complexos.

D'altra banda, els models ABM s'utilitzen per a estudiar quins efectes té la diversitat individual, tant del vector com de l'hoste, en la dinàmica de la malaltia.

Per discutir l'interès dels models ABM ens centrarem en el treball de Pizzitutti et al. (2018), on es presenten un conjunt de models basats en agents dissenyats per estudiar la influència dels moviments humans a escala local sobre la transmissió de la malària a escala local en dues petites comunitats riberenques, Padre Cocha i San Luis de Tascha Cuaray, localitzades en l'Amazònia Peruana, on la transmissió de la malària és baixa i està fortament relacionada amb les inundacions estacionals de rierols.

Les simulacions basades en agents demostren que la incidència general de la malària no està essencialment influenciada pels moviments humans a escala local. En canvi, les ubicacions amb més risc de ser fonts de malària depenen en gran mesura del moviment humà, ja que en les simulacions les fonts de malària estan centrades principalment en les explotacions, on els treballadors passen el dia.

Els models basats en agents s'utilitzen per comprovar l'efectivitat de dues estratègies de control de la malària diferents destinades a reduir la incidència de malària a escala local mitjançant la identificació de fonts de la malaltia. El primer escenari de control consisteix en el tractament contra les picades de mosquits que, durant la simulació, entren almenys una vegada dins de les fonts de malària les quals s'han creat en base als llocs reals on es van infectar les persones humanes.



El segon escenari suposa el tractament de les persones que es calcula que ingressen en fonts de malària suposant que els llocs d'infecció de cada individu infectat es localitzen a la llar on viu l'individu.

Les simulacions mostren que els dos escenaris considerats funcionen millor en el control de la malària que en un tractament aleatoritzat, tot i que la identificació de fonts de malària en llars mostra un rendiment lleugerament millor.

S'observa que en el cas dels articles recollits en la taula, es fa l'ús encertat dels models ABM. Si no fos així, s'estaria incrementant la complexitat del model sense cap interès, i seria més convenient utilitzar un model estructurat en compartiments.

Finalment, hi trobem un model de tipus xarxa, i en aquest cas, s'utilitza per a fer una predicció de l'evolució de la malaltia, basant-se en la geografia del lloc.

3. Desenvolupament de models per estudiar la dinàmica al Parc natural de Jaú

El projecte de millora de salut realitzat al Parc tenia l'objectiu de controlar la incidència de la malària, tot i així, es proposa el desenvolupament d'un model matemàtic, per a entendre millor la dinàmica del sistema i testejar els efectes de les mesures de control.

3.1. Model inicial

3.1.1. Desenvolupament del model

El Parc Natural de Jaú és un sistema molt estable en el qual temperatura varia molt poc al llarg de l'any. Com s'ha comentat anteriorment, el nivell d'aigua puja degut a les pluges en zones tropicals que fa pujar l'aigua pel Rio Negro i afluents. Quan el nivell baixa, queden clots amb aigua neta on crien fàcilment molts mosquits. Això realment provoca una fluctuació de la quantitat de mosquits en els diferents mesos de l'any, però en una primera aproximació al model, es considera el nombre total de mosquits com a constant (M_T). Aquest valor serà la suma dels mosquits sense paràsit o susceptibles (M_S) i els mosquits infectats (M_I):

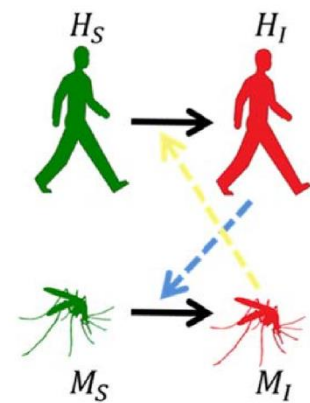


Figura 15: Esquema de les relacions de diferents actors en l'epidemiologia de la malària

$$M_T = M_S + M_I \quad (3-1)$$

El nombre total d'humans (H_T) també es pot considerar constant, i serà la suma del nombre d'humans sense paràsit o susceptibles (H_S) i el nombre d'humans infectats (H_I).

$$H_T = H_S + H_I \quad (3-2)$$

En un entorn com aquest, amb molta aigua, cal pensar que el nombre de mosquits és molt alt. Atès que el nombre de persones és baix, i podem considerar que no hi ha cap altre hoste apte per al

paràsit, deduïm que els mosquits majoritàriament no estan infectats. A més, la intervenció realitzada en el programa de millora de salut només afecta al diagnòstic i tractament, per tant no fa variar el nombre de picades, ni la probabilitat de transmetre el paràsit de l'humà al mosquit (i a l'inrevés) en cada picada. Per això, es considera que el nombre de mosquits infectats és proporcional al nombre d'humans infectats:

$$M_I \propto H_I \quad (3-3)$$

$$M_I = a_1 H_I \quad (3-4)$$

En un primer model, es consideren intervals de temps d'un mes. Un mes és el temps que pot arribar a viure un mosquit. Tenint en compte el tractament, inicialment es considera que una persona no emmalalteix més d'un cop en un mes.

Cada mes, el nombre de casos nous serà proporcional al nombre de mosquits infectats i humans susceptibles del mes anterior:

$$H_I(t + 1) = \alpha M_I(t) H_S(t) \quad (3-5)$$

On t és el temps en mesos. El terme α depèn de la freqüència de picades i de la probabilitat de transmetre el paràsit. Podem considerar que té un valor constant.

Així:

$$H_I(t + 1) = \alpha a_1 H_I(t) (H_T(t) - H_I(t)) \quad (3-6)$$

$$H_I(t + 1) = b_1 H_I(t) (H_T(t) - H_I(t)) \quad (3-7)$$

$$b_1 = \alpha a_1 \quad (3-8)$$

Tal com s'està plantejant, s'utilitza un model SIRS. Es podria resoldre el sistema mitjançant equacions diferencials, però s'intenta desenvolupar el model més senzill possible, per tant, es farà servir el model amb passos de temps discrets.

3.1.2. Parametrització del model

En l'estat estacionari:

$$H_I(t + 1) = H_I(t) \quad (3-9)$$

Observant els resultats experimentals (taula 4), considerem la mitjana mensual dels tres primers anys (30.03 casos mensuals) com el valor corresponent a l'estat estacionari, $H_{I,st} = 30.03$ infectats.

$$H_{I,st} = \frac{(354 + 357 + 370) \text{ infectats}}{36 \text{ mesos}} = 30.03 \text{ infectats} \quad (3-10)$$

Taula 4: Dades experimentals del nombre d'examen realitzats i examens positius de malària al Parc

	Examens Positius	
2005	1299	354
2006	923	357
2007	1354	370
2008	1737	303
2009	1900	152
2010	1839	26
2011	1665	36
Total	10717	1598

Considerant una població H_T de 1000 persones, podem determinar el valor de la constant b_1

$$H_I(t + 1) = b_1 H_I(t) (H_T(t) - H_I(t)) \quad (3-11)$$

$$H_{I,st} = b_1 H_{I,st} (H_T - H_{I,st}) \quad (3-12)$$

$$b_1 = \frac{H_{I,st}}{H_{I,st} (H_T - H_{I,st})} = \frac{1}{H_T - H_{I,st}} = \frac{1}{1000 - 30.03} = 0.001031 \text{ ind}^{-1} \quad (3-13)$$



Es considera que a finals de 2008 s'introdueix el canvi en la rapidesa del diagnòstic i tractament, per tant estarem disminuint el nombre de mosquits infectats per cada humà infectat

$$M_I = a_2 H_I \quad (3-14)$$

On $a_2 < a_1$, llavors $b_2 < b_1$. A partir de 2008:

$$H_I(t + 1) = b_2 H_I(t) (H_T(t) - H_I(t)) \quad (3-15)$$

El valor de b_2 el trobarem ajustant el comportament del model a les dades experimentals, mitjançant l'eina solver del programari Microsoft Excel:

$$b_2 = 0.0009633 \text{ ind}^{-1} \quad (3-16)$$

La disminució en aquesta constant és:

$$\frac{b_1 - b_2}{b_1} * 100 = 6.6 \% \quad (3-17)$$

La disminució no sembla molt important, però els resultats experimentals mostren que és del tot suficient.

Com s'observa a la figura 16, el resultat obtingut reproduïx de forma força satisfactòria els resultats experimentals. Podem veure, segons el model, com ha disminuït la població de mosquits infectats.

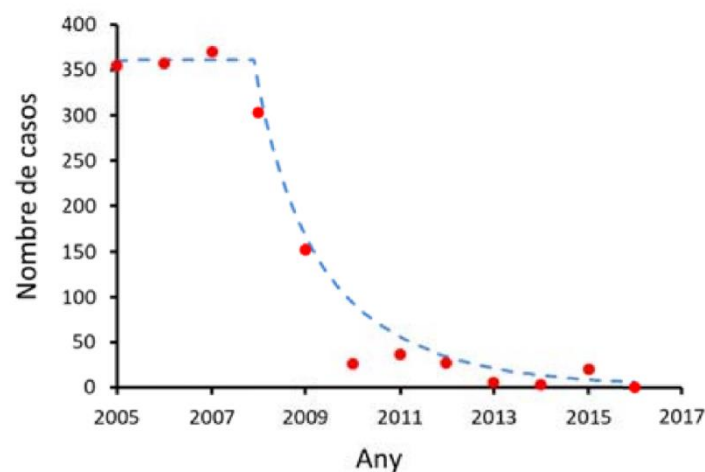


Figura 16: Evolució anual del nombre de casos de malària al Parc. En vermell, les dades experimentals; en blau, el model.

Per $t \leq 2008$

$$M_I = a_1 H_I \quad (3-18)$$

$$\frac{M_I}{M_I(\text{inicial})} = \frac{a_1 H_I}{a_1 H_I(\text{inicial})} = 1 \quad (3-19)$$

Per $t > 2008$

$$M_I = a_2 H_I \quad (3-20)$$

$$\frac{M_I}{M_I(\text{inicial})} = \frac{a_2 H_I}{a_1 H_I(\text{inicial})} = \frac{a_2}{a_1} \frac{H_I}{H_I(\text{inicial})} = \frac{b_2}{b_1} \frac{H_I}{H_I(\text{inicial})} \quad (3-21)$$

A la figura 17, es pot observar que, aproximadament, segons el model, en tan sol 8 mesos i mig es va aconseguir reduir el nombre de mosquits infectats a la meitat.

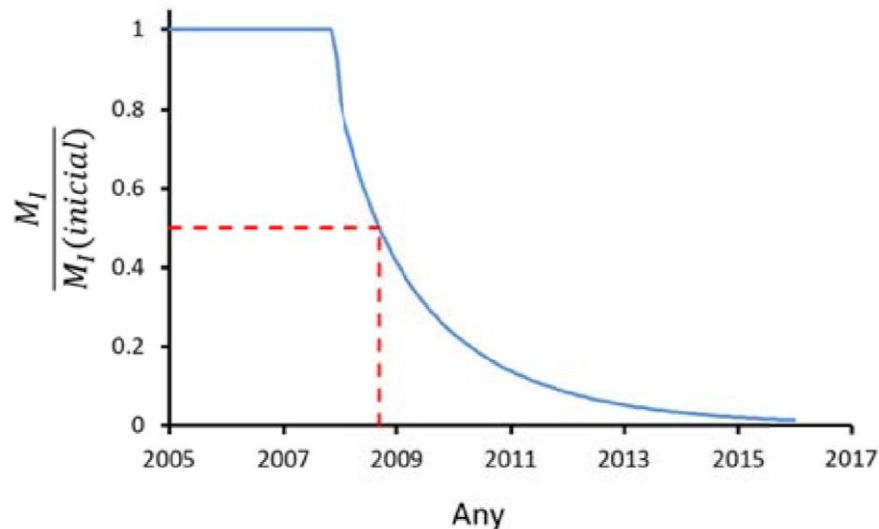


Figura 17: Evolució anual de la proporció mosquits infectats/mosquits infectats a l'inici.

3.2. Implementació en MATLAB i experiments *in silico*

Per al desenvolupament del model, en aquest projecte es fa servir la plataforma MATLAB (<https://www.mathworks.com/products/matlab.html>), creada l'any 1984 per Cleve Moler. És un sistema de computació numèrica que ofereix un entorn integrat de desenvolupament (IDE), amb un llenguatge de programació propi (llenguatge M). Té múltiples aplicacions, com les matemàtiques

i la computació, el desenvolupament d'algorismes, la modelització i simulació, l'anàlisi de dades i el desenvolupament d'aplicacions i interfícies gràfiques d'usuari, entre d'altres.

El programari Microsoft Excel seria suficient per al desenvolupament del model, tot i així el motiu pel qual s'utilitza MATLAB es la seva capacitat de fer simulacions i crear gràfiques de manera automatitzada, que fan el procés molt més senzill, amb l'únic requisit d'haver d'aprendre un nivell molt bàsic de llenguatge M.

Un cop desenvolupat aquest primer model, es procedeix a la seva implementació en programari MATLAB, utilitzant els mateixos paràmetres que en la implementació en Excel. Veiem que la gràfica obtinguda en MATLAB (figura 18) és idèntica a la gràfica de la figura 14. La implementació en MATLAB permetrà avaluar amb facilitat models que desenvoluparem a continuació.

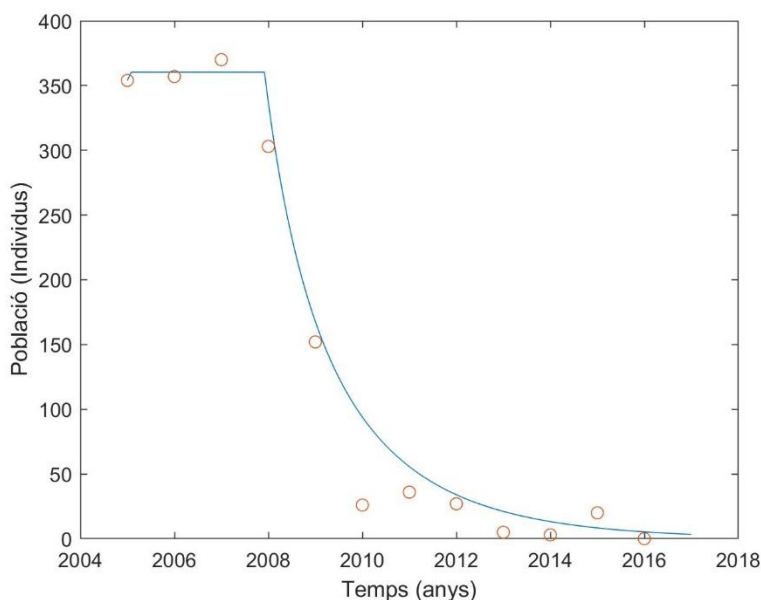


Figura 18: Gràfica obtinguda en MATLAB, de la evolució temporal dels casos de malària al Parc

Per tal d'observar l'efecte del paràmetre de control sobre la dinàmica del model, s'ha fet una sèrie de simulacions, en les que s'imita el comportament que tindria la malaltia en cas que hi hagués una interrupció del tractament (figura 19). S'observa que la incidència de la malaltia torna a assolir ràpidament els valors previs a les mesures de control.

Aquest seria el comportament en el cas de retornar al sistema anterior. No obstant, aquest sistema anterior ja no funciona, per tant, a l'interrompre el control, el creixement de l'epidèmia serà encara més ràpid.

D'aquesta manera es conclou que, per molt que s'implementin el diagnòstic i tractament de la malaltia, aquests no resulten efectius si no es realitzen de manera continuada.

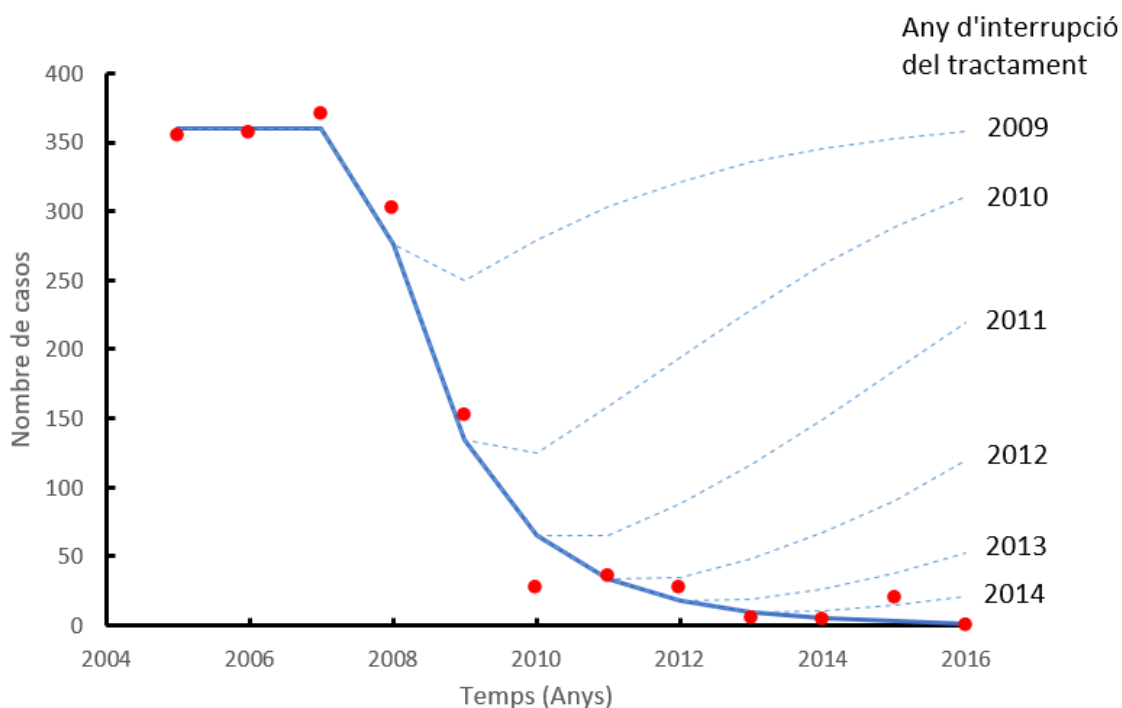


Figura 19: Efecte de la interrupció del model sobre la dinàmica de la malaltia. En vermell, el nombre de casos experimentals; en blau, el model; en blau amb patró discontinu, el nombre de casos que s'assoliria amb la interrupció del tractament en diversos anys.

3.3. Efecte del nivell de l'aigua del riu

Arribats a aquest punt, el model desenvolupat seria suficient per a poder fer una descripció acurada de la dinàmica del sistema. Tot i així, en aquest model s'ha considerat una població de mosquits constant al llarg de l'any, cosa que no és veritablement certa, ja que es produeixen variacions en la

quantitat de mosquits cada mes, per l'efecte de les pujades i baixades del riu. Això resulta en una variació del nombre d'infectats cada mes, en comptes de ser un valor constant al llarg de l'any. Per tant, s'ha decidit elaborar un model més complex que tingui en compte les fluctuacions mensuals del nivell del riu.

S'han utilitzat les dades del nivell del Río Negro al port de la ciutat de Manaus, capital de l'estat de l'Amazones, la qual es troba uns 200 quilòmetres riu avall des del Parc Nacional de Jaú.

3.3.1. Correlació nivell del riu-casos de malària

Si fem una representació gràfica conjunta de les variacions del nombre de casos i l'alçada del riu (figura 20), s'observa una tendència clara, el nombre de casos augmenta quan el riu baixa, i a l'inrevés. Si bé doncs això ja ho podíem deduir sabent que el nombre de mosquits augmenta al baixar el nivell del riu, cal fer una anàlisi estadística de les dades per a poder verificar la correlació.

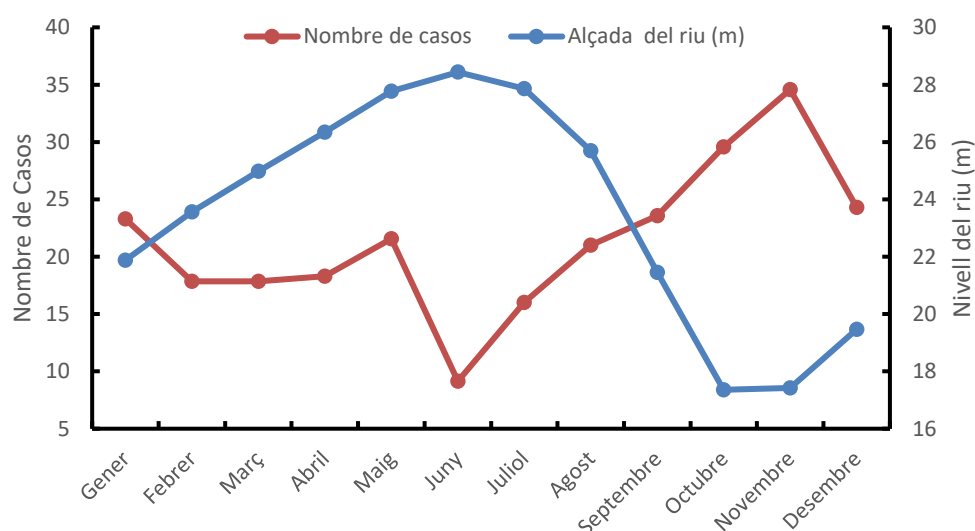


Figura 20: Variació anual del nombre de casos de malària al Parc i Variació de l'alçada del riu al llarg del temps. S'han utilitzat els valors mensuals promig entre els anys 2005 i 2011.

Com s'observa a la figura 21, el coeficient de determinació R^2 és de 0.7474, per tant es considera que hi ha una correlació prou elevada entre el nivell del riu i el nombre de casos detectats.

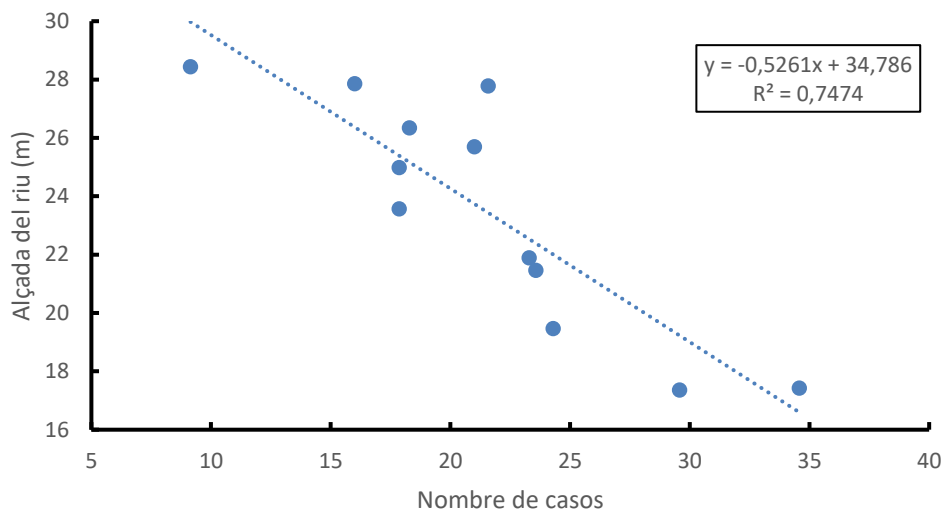


Figura 21: Representació gràfica del nombre de casos de malària al Parc envers l'alçada del riu. La recta de regressió presenta un ajust lineal a les dades, amb un coeficient de determinació $R^2 = 0,7474$.

3.3.2. Incorporació de l'efecte de l'alçada del riu al model

Utilització de la transformada de Fourier

Gràcies a la correlació trobada, s'ha pogut elaborar un model mensual, ajustant una funció a les dades experimentals de l'alçada del riu a Manaus i se li han fet certes transformacions per a poder-la ajustar a les dades experimentals dels casos de malària. Per a tal propòsit, s'ha utilitzat el programari MATLAB. Amb l'aplicació *Curve Fitting* (figura 22), obtenim la següent funció suma de sinus, que conté els valors de l'alçada del riu per cada mes, per a un any qualsevol:

$$f(t) = x_1 \sin(y_1 t + z_1) + x_2 \sin(y_2 t + z_2) + x_3 \sin(y_3 t + z_3) + x_4 \sin(y_4 t + z_4) \quad (3-22)$$

Amb coeficients:

$$x_1 = 33.12; y_1 = 0.05153; z_1 = 0.396$$

$$x_2 = 9.382; y_2 = 0.3621; z_2 = 0.2389$$

$$x_3 = 2.047; y_3 = 0.9823; z_3 = 0.9202$$

$$x_4 = 0.4639; y_4 = 1.589; z_4 = 1.024$$

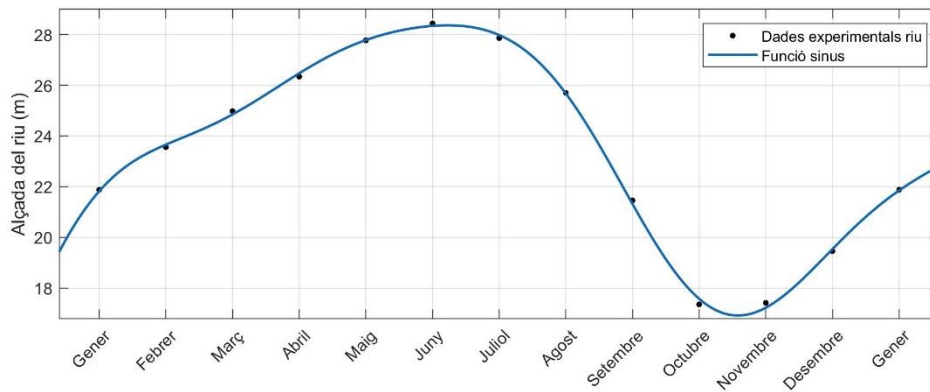


Figura 22: Funció suma de sinus (3-21), ajustada a les dades experimentals de l'alçada del riu.

Per a transformar-la en la funció f_{riu} , funció que utilitzarem per a modelar la variació mensual de la epidèmia, creem el vector t_{mes} que contrindrà valors de l'1 al 12 que es repeteixen successivament. Això es fa per a que la funció només agafi valors de l'1 al 12, que és l'interval per al que està ajustada. Llavors:

$$f_{riu}(t) = C \left[h_n - \frac{f(t_{mes}) - h_{min}}{h_{dif}} \right] \quad (3-23)$$

$$t_{mes} = 1, 2, 3, \dots, 12$$

Amb paràmetres:

$$C = 1.835$$

$$h_{min} = 17 \text{ m}$$

$$h_{dif} = 11 \text{ m}$$

$$h_n = 1.2$$

h_{min} és l'alçada mínima anual i h_{dif} és la diferència entre les alçades màxima i mínima anual. C i h_n no tenen cap sentit físic, són paràmetres adimensionals que s'han utilitzat per a millorar l'ajust.

Com s'aprecia a la figura 21, la funció f_{riu} té la mateixa forma que la funció f (3-22), però és inversa a aquesta, i agafa valors aproximadament entre 0.3 i 2.2. Amb això, efectivament hem aconseguit una funció que es comporta de forma semblant a l'evolució del nombre d'infectats cada mes, és a dir, pujarà quan el nivell del riu sigui baix i a l'inrevés. Ara ens cal realment relacionar l'alçada del riu amb el nombre de nous infectats.

Sabem que el nombre de mosquits augmenta en baixa el nivell del riu perquè queden bases plenes d'aigua estancada. Per aquesta raó cal buscar funcions matemàtiques que relacionin l'alçada del riu amb el nombre de persones infectades mensualment (H_{Im}). Aquesta funció ha de dependre de la funció a f_{riu} (3-23), el paràmetre b (la taxa d'infecció, que varia amb el temps), del nombre d'infectats al mes anterior, i la població total. La funció 3-24 compleix aquests requisits, té però l'inconvenient de no podem trobar-ne una explicació mecanicista.

Caldrà explorar altres funcions, com per exemple funcions que depenguin de la derivada de la variació de l'alçada del riu. Trobar funcions més satisfactòries ha quedat fora de les possibilitats del present treball.

$$H_{Im}(t) = b(t) f_{riu}(t + 3) H_{Im}(t - 1) (H_T - H_{Im}(t - 1)) \quad (3-24)$$

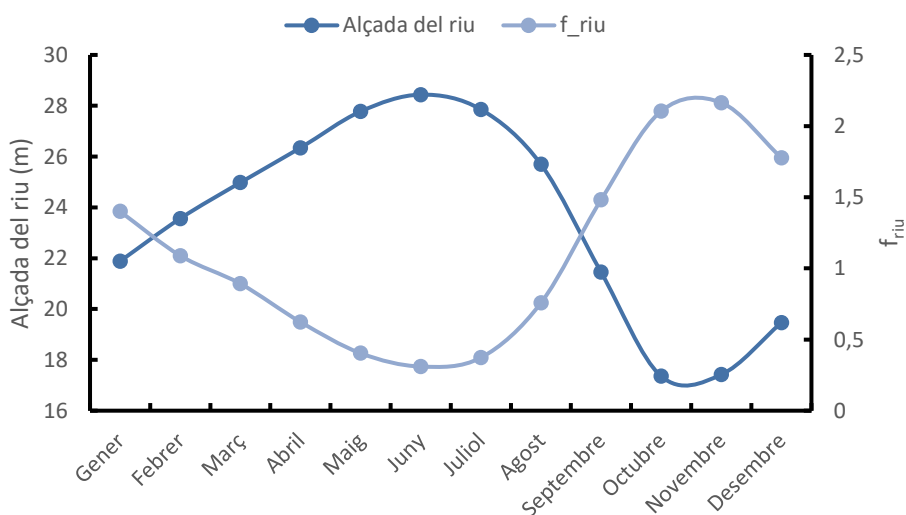


Figura 23: Representació gràfica de l'alçada del riu i de la funció f_{riu} per als diferents mesos de l'any.

En les figures 24 i 25 s’ajusta el model a les dades experimentals (taula 5), i sembla prou satisfactori.

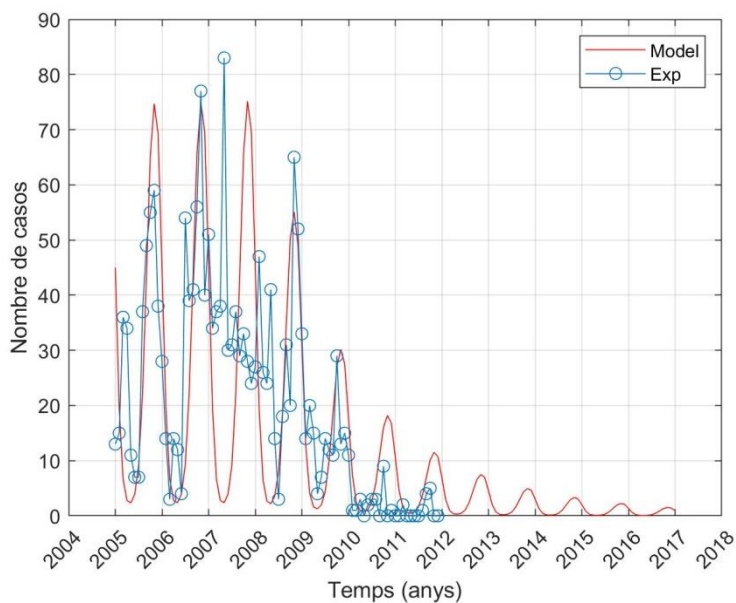


Figura 24: Evolució mensual del nombre de casos. En vermell, el model ($H_{1,m}$); en blau, les dades experimentals.

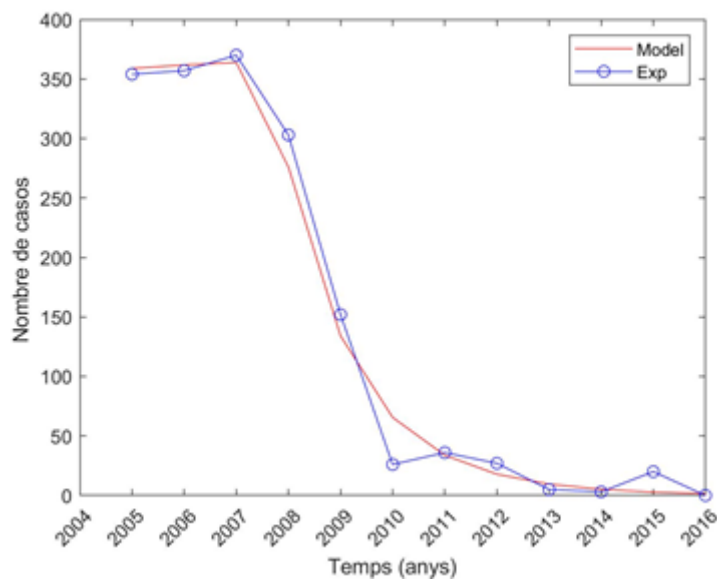


Figura 25: Evolució anual del nombre de casos. En vermell, el model ($H_{1,m}$); en blau, les dades experimentals.

Taula 5: Dades experimentals mensuals del nombre de casos de malària detectats al Parc entre els anys 2005 a 2011.

Any	Mes	GN	FB	MÇ	AB	MG	JN	JL	AG	ST	OC	NV	DS	Total anual
	2005	13	15	36	34	11	7	7	37	49	55	59	38	361
	2006	28	14	3	14	12	4	54	39	41	56	77	40	382
	2007	51	34	37	38	83	30	31	37	29	33	28	24	455
	2008	27	47	26	24	41	14	3	18	31	20	65	52	368
	2009	33	14	20	15	4	7	14	12	11	29	13	15	187
	2010	11	1	1	3	0	2	3	3	0	9	0	1	34
	2011	0	0	2	0	0	0	0	1	4	5	0	0	12
Total mensual		163	125	125	128	151	64	112	147	165	207	242	170	

Utilització directa de les dades experimentals de l'alçada del riu

També s'ha elaborat un altre programa utilitzant directament les dades experimentals de l'alçada del riu en comptes de la funció ajustada, de la següent manera:

$$f_{riu}(t) = C \left[h_n - \frac{riu_{exp}(t_{mes}) - h_{min}}{h_{dif}} \right] \quad (3-25)$$

$$t_{mes} = 1, 2, 3, \dots, 12$$

$$riu_{exp} = [21.88, 23.56, 24.98, 26.34, 27.77, 28.43, 27.86, 25.7, 21.45, 17.36, 17.42, 19.46] \text{ m}$$

Amb paràmetres:

$$C = 1.835$$

$$h_{min} = 17 \text{ m}$$

$$h_{dif} = 11 \text{ m}$$

$$h_n = 1.2$$



En la figura 26 es pot apreciar com el model s'ajusta a les dades experimentals. De la mateixa manera que en el cas del model amb funció sinus, l'ajust sembla prou satisfactori.

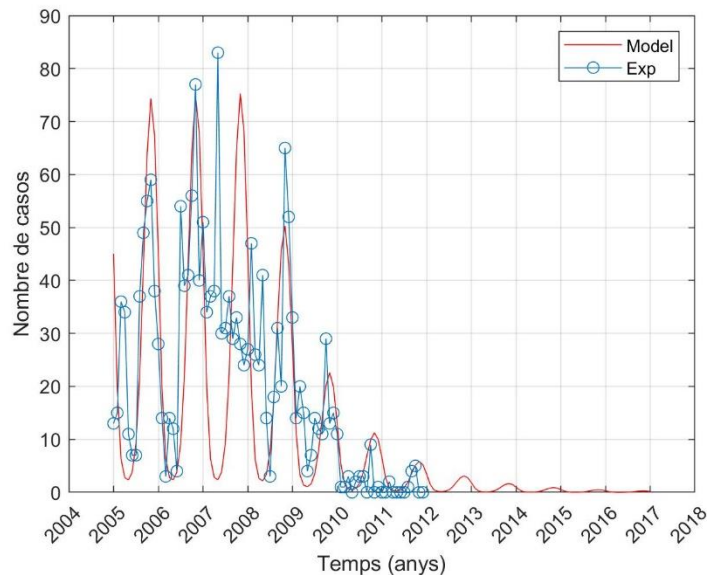


Figura 26: Evolució temporal del nombre de casos. En vermell, el model ($H_{I,m}$); en blau, les dades experimentals.

3.3.3. Resolució amb nombres naturals i estocasticitat

El vector $H_{I,m}$, que conté els valors del nombre de casos per a cada mes, està format per nombres reals, amb decimals, mentre que les dades experimentals són nombres naturals, ja que com és evident, no pot haver-hi un nombre decimal d'infectats. Per aquest motiu, s'ha decidit transformar el vector utilitzant la funció "Real2Nat". Aquesta funció transforma els nombres reals en nombres naturals utilitzant estocasticitat en els arrodoniments. Per exemple, si es vol arrodonir el número 12.2 als naturals anterior (12) o posterior (13), es farà a l'anterior amb un 80% de probabilitat i al posterior amb un 20% de probabilitat, ja que els decimals (0.2) ens indiquen que estem més a prop de 12 que de 13. De la mateixa manera, el número 24.7 s'arrodoniria a 24 amb un 30 % de probabilitat i a 25 amb un 70 % de probabilitat.

D'altra banda, en modelització hi ha moltes variables que no es tenen o no es poden tenir en compte, per aquest motiu la introducció d'estocasticitat és important per a obtenir els

comportaments emergents adequats (Ferrer, 2010). Així, s'ha introduït soroll gaussià a la variable $H_{Im}(t)$ amb una desviació estàndard de 0.05.

Com podem veure en la figura 27 hi ha molta variabilitat en les simulacions obtingudes degut a l'aleatorietat introduïda amb el soroll, i moltes d'elles ni tan sols proporcionen un ajust satisfactori. Tot i així, si es realitza un nombre prou gran de simulacions i se'n fa el promig, aquest sí s'ajustaria a les dades experimentals.



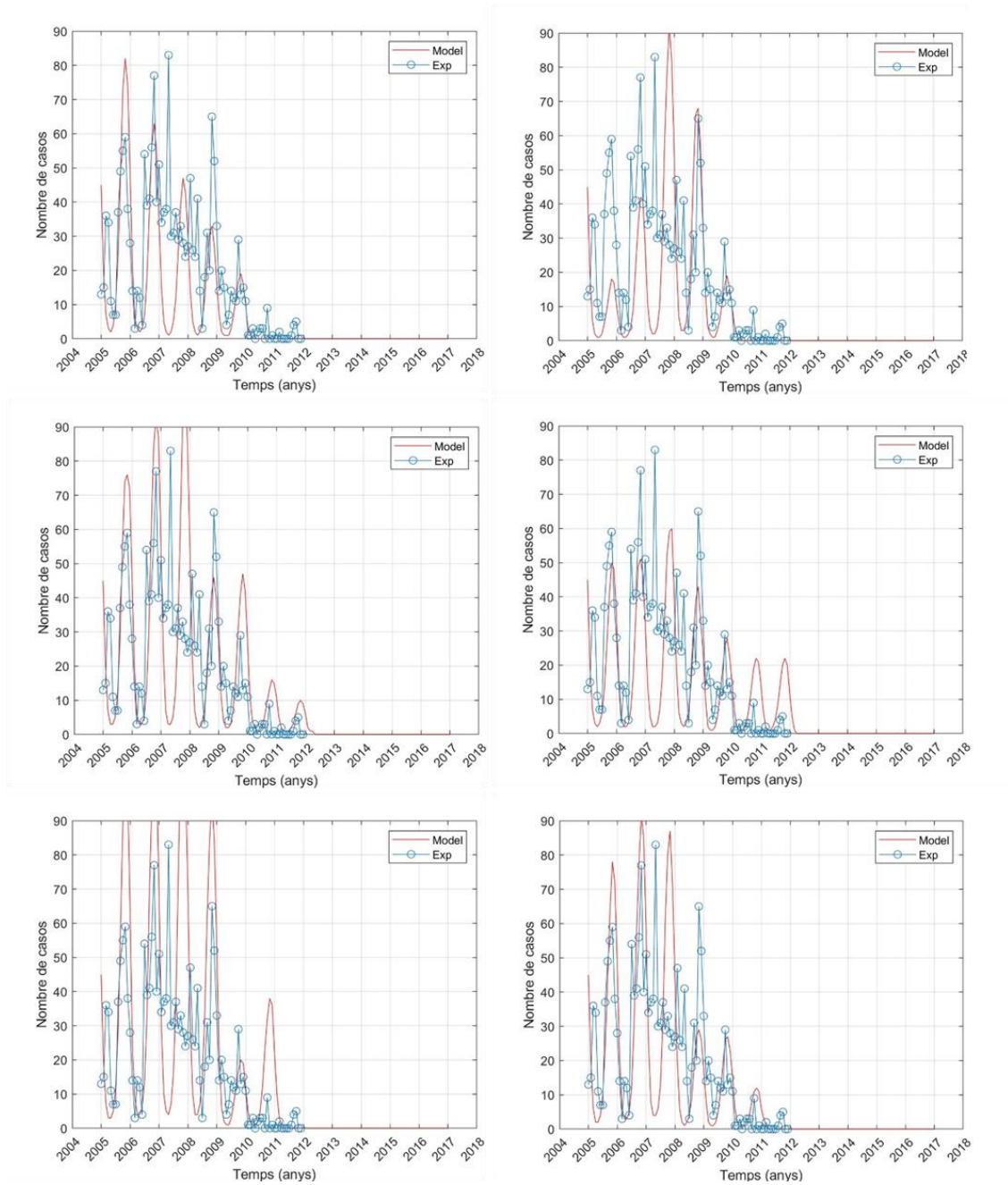


Figura 27: Evolució temporal dels casos de malària al Parc obtinguts implementant el model en MATLAB

Sèrie de simulacions

Degut a la heterogeneïtat de les simulacions un cop introduïts els paràmetres de soroll, s'ha realitzat una bateria de 100 simulacions i s'ha creat un vector que conté els valors de la mitjana de la incidència en aquestes 100 simulacions ($H_{I_{mmean}}$), amb l'objectiu d'obtenir un resultat més homogeni. Veiem que és l'ajust més encertat fins el moment (figura 28), tot i això cal treballar amb els paràmetres per a veure si és millorable.

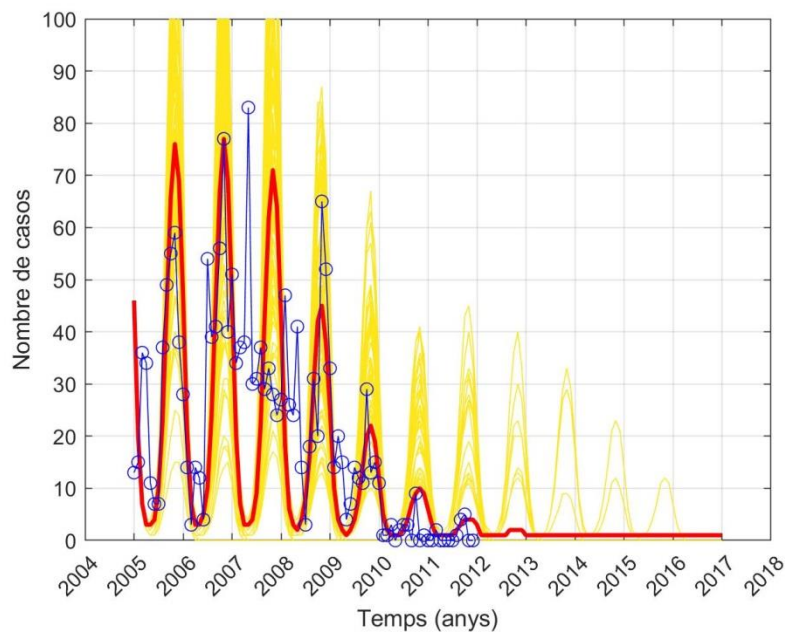


Figura 28: Evolució temporal dels nombre de casos de malària. En blau, les dades experimentals; en groc, el nombre de casos de la bateria de 100 simulacions; en vermell, la mitjana del nombre de casos a les 100 simulacions.

3.3.4. Anàlisi de sensibilitat

Definició de distància matemàtica

La distància matemàtica es defineix a l'equació (3-25), com una mesura de la discrepància entre cert resultat experimental i el corresponent resultat de la simulació.

$$d = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x_{exp_i} - x_{sim_i})^2} \quad (3-26)$$

Variant un a un els paràmetres, incrementant-los i reduint-los en un 5%, i fent el càlcul d'aquesta distància (3-26) s'ha realitzat una anàlisi de sensibilitat (taula 4), per a veure quins d'ells afecten més a l'ajust.

$$Distància = \sqrt{\sum_{i=1}^{84} (H_{I_{m_{mean}i}} - H_{I_{m_{month}i}})^2} \quad (3-27)$$

Taula 6: Càlcul de la distància per a diferents simulacions, amb els paràmetres utilitzats per a cada simulació. S'ha variat un a un els paràmetres per a determinar quins afecten més al resultat.

#	b_1	b_2	C	$h_{min} (m)$	$h_{dif} (m)$	h_n	Distància
1	0,001124	0,001035	1,835	17	11	1,2	166
2	0,0011802	0,001035	1,835	17	11	1,2	335
3	0,0010678	0,001035	1,835	17	11	1,2	197
4	0,001124	0,00108675	1,835	17	11	1,2	188
5	0,001124	0,00098325	1,835	17	11	1,2	171
6	0,001124	0,001035	1,92675	17	11	1,2	393
7	0,001124	0,001035	1,74325	17	11	1,2	200
8	0,001124	0,001035	1,835	17,85	11	1,2	1369
9	0,001124	0,001035	1,835	16,15	11	1,2	257
10	0,001124	0,001035	1,835	17	11,55	1,2	667
11	0,001124	0,001035	1,835	17	10,45	1,2	241
12	0,001124	0,001035	1,835	17	11	1,26	1077
13	0,001124	0,001035	1,835	17	11	1,14	249

Un cop dut a terme l'anàlisi de sensibilitat (gràfiques recollides a l'annex B), s'observa que els valors dels paràmetres escollits inicialment són els més adients per a que el model s'ajusti correctament a les dades experimentals, ja que una petita variació en aquests provoca un canvi complet en el model.



Conclusions

En aquest treball s'ha buscat desenvolupar un model matemàtic molt simple i ajustat a dades experimentals, per comprendre el comportament experimental observat en l'evolució de la incidència de la malària al Parc Nacional de Jaú entre els anys 2005 a 2016, així com l'avaluació quantitativa dels efectes de les activitats socio sanitàries i tecnològiques utilitzades en el control de la incidència en malària.

Els resultats mostren que la malaltia experimenta una gairebé total erradicació després de 8 anys de diagnòstic i tractament continuat. Tot i això, cal recalcar la importància de la continuïtat de diagnòstic i tractament a les persones amb simptomatologia, doncs la seva interrupció comporta un retorn a l'estat previ al projecte de millora de salut, el qual fa que tot l'esforç realitzat per aconseguir el control de la malaltia sigui pràcticament en va.

Per últim i com a conclusió general, les dades obtingudes en aquest treball indiquen que el control de la propagació de la malària mitjançant el diagnòstic ràpid de les persones amb simptomatologia és una estratègia de control excel·lent per a la eliminació de la malaltia en qualsevol escenari.

Bibliografia

Alam, M. Z. *et al.* (2017) 'A spatial agent-based model of *Anopheles vagus* for malaria epidemiology: Examining the impact of vector control interventions', *Malaria Journal*. BioMed Central, 16(1), pp. 1–20. doi: 10.1186/s12936-017-2075-6.

Borges, S. *et al.* (2004) 'Janelas para a biodiversidade no Parque Nacional do Jaú', p. 280.

Chamchod, F. and Beier, J. C. (2013) 'Modeling *Plasmodium vivax*: Relapses, treatment, seasonality, and G6PD deficiency', *Journal of Theoretical Biology*. Elsevier, 316, pp. 25–34. doi: 10.1016/j.jtbi.2012.08.024.

Doumbo, O. K. *et al.* (2002) 'The pathogenic basis of malaria', *Nature*, 415, pp. 673–679. doi: 10.1038/415673a.

Ferrer, J. *et al.* (2010) 'Contribution of Individual-based Models in malaria elimination strategy design', *Malaria Journal*, 9(Suppl 2), p. P9. doi: 10.1118/1.4904020.

Ferrer, J. (2010) '*Individual-based modeling of Plasmodium falciparum* erythrocyte infection in *in vitro* cultures', PhD THESIS, Universitat Politècnica de Catalunya. doi: 10.1016/j.jtbi.2007.05.030

Iñiguez Rojas, L. B. and Toledo, L. M. (1998a) *Espaço e doença: um olhar sobre o Amazonas TT - Space and disease: a glance over the Amazonas State*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ. Available at: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-242830>.

Iñiguez Rojas, L. B. and Toledo, L. M. (1998b) *Espaço e doença: um olhar sobre o Amazonas TT - Space and disease: a glance over the Amazonas State*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ.

Kim, J. E., Choi, Y. and Lee, C. H. (2019) 'Effects of climate change on *Plasmodium vivax* malaria transmission dynamics: A mathematical modeling approach', *Applied Mathematics and Computation*. Elsevier Inc., 347, pp. 616–630. doi: 10.1016/j.amc.2018.11.001.

Li, B. *et al.* (2018) 'Metanetwork Transmission Model for Predicting a Malaria-Control Strategy', *Frontiers in Genetics*, 9(October), pp. 1–14. doi: 10.3389/fgene.2018.00446.

Montesinos-López, O. A. and Hernández-Suárez, C. M. (2007) 'Modelos matemáticos para



enfermedades infecciosas', *Salud Publica de Mexico*, 49(3), pp. 218–226.

Nishiura, H. (2006) 'Mathematical and statistical analyses of the spread of dengue', *Dengue Bulletin*, 30, pp. 51–67.

Okuneye, K. and Gumel, A. B. (2017) 'Analysis of a temperature- and rainfall-dependent model for malaria transmission dynamics', *Mathematical Biosciences*. Elsevier Inc., 287, pp. 72–92. doi: 10.1016/j.mbs.2016.03.013.

Pizzitutti, F. *et al.* (2018) 'Out of the net: An agent-based model to study human movements influence on local-scale malaria transmission', *PLoS ONE*, 13(3). doi: 10.1371/journal.pone.0193493.

Porto de Manaus (2019). Available at: <https://www.portodemanaus.com.br/?pagina=nivel-do-rio-negro-hoje> (Accessed: 14 May 2019).

Wairimu, J. *et al.* (2018) 'Modeling the effects of insecticides resistance on malaria vector control in endemic regions of Kenya', *BioSystems*. Elsevier, 174(September), pp. 49–59. doi: 10.1016/j.biosystems.2018.09.002.

Wang, X., Chen, Y. and Liu, S. (2018) 'Dynamics of an age-structured host-vector model for malaria transmission', *Mathematical Methods in the Applied Sciences*, 41(5), pp. 1966–1987. doi: 10.1002/mma.4723.

Wang, X. and Zhao, X. Q. (2018) 'A climate-based malaria model with the use of bed nets', *Journal of Mathematical Biology*. Springer Berlin Heidelberg, 77(1), pp. 1–25. doi: 10.1007/s00285-017-1183-9.

WHO-Malaria (2019). Available at: <https://www.who.int/malaria/en/> (Accessed: 22 April 2019).

Yin, H. *et al.* (2018) 'Dynamics of malaria transmission model with sterile mosquitoes', *Journal of Biological Dynamics*. Taylor & Francis, 12(1), pp. 577–595. doi: 10.1080/17513758.2018.1498983.

Z., B. *et al.* (2003) 'The transcriptome of the intraerythrocytic developmental cycle of *Plasmodium falciparum*', *PLoS Biology*, 1(1). Available at: <http://www.plosbiology.org/plosonline/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pbio.0000005%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&P>

AGE=reference&D=emed6&NEWS=N&AN=2004359653.



Annex A. Scripts de MATLAB

Model inicial

```

clear all
close all

%% PARAMETRES D'ENTRADA
% Fem una llista dels parametres d'entrada coneguts, que utilitzarem
en la
% simulacio
H_T = 1000;      % individus
H_Ist = 30.03;   % individus
b1 = 0.001031;  % individus^-1
b2 = 0.0009633; % individus^-1
t_ini = 2005;   % anys
t_fin = 2017;   % anys
DeltaT = 1/12;  % anys

%% DECLARACIO DE VARIABLES
temps = (t_ini:DeltaT:t_fin); % Vector Temps
Npassos = length(temps);      % Vector Npassos
H_Im = zeros(Npassos,1);      % Vector Humans Infectats per mes
H_Ia = zeros(Npassos,1);      % Vector Humans Inectats per any

%% VALORS INICIALS
H_Im(1) = 30.03; % Primera component del vector Humans Infectats per
mes
H_Ia(1) = 354;   % Primera component del vector Humans Infectats per
any

%% BUCLE PRINCIPAL
for t=2:Npassos;
    if temps(t) < 2008,
        H_Im(t) = b1*H_Ist*(H_T-H_Ist);
    else
        H_Im(t) = b2*H_Im(t-1)*(H_T-H_Im(t-1));
    end
    H_Ia(t) = H_Im(t)*12;
end

%% SORTIDA GRÀFICA
Texp=(2005:1:2016);
H_Iexp=[354,357,370,303,152,26,36,27,5,3,20,0];

figure
plot(temps(:),H_Ia(:))
hold on
plot(Texp,H_Iexp,'o')
title('Evolució temporal del nombre de casos de malària')
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Població (Individus)')
hold off

%% MONTHLY DATA
%% Import the data

```

```
[~, ~, raw] = xlsread('casos de malària segons
mesos.xlsx', 'Full1', 'B3:M9');
%% Create output variable
aux = reshape([raw{:}], size(raw));
%% Clear temporary variables
clearvars raw;
%% Ho transformem en un vector columna
H_Iexp_month=[aux(1,:),aux(2,:),aux(3,:),aux(4,:),aux(5,:),aux(6,:),au
x(7,:)] ;
Texp_month=(2005:1/12:2012-1/12);
figure
plot(Texp_month,H_Iexp_month)
hold on
plot(Texp_month,H_Iexp_month,'o-')
grid on
title('Evolució temporal del nombre de casos de malària')
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Població (Individus)')
hold off

temps_aux=[1:1:12];
figure
hold on
plot(temps_aux(:,1),aux(1,:), 'o-');
plot(temps_aux(:,1),aux(2,:), 'o-');
plot(temps_aux(:,1),aux(3,:), 'o-');
plot(temps_aux(:,1),aux(4,:), 'o-');
plot(temps_aux(:,1),aux(5,:), 'o-');
plot(temps_aux(:,1),aux(6,:), 'o-');
plot(temps_aux(:,1),aux(7,:), 'o-');
legend('2005', '2006', '2007', '2008', '2009', '2010', '2011')
hold off
```



Models amb efecte del nivell de l'aigua del riu

Utilització de la transformada de Fourier

```

close all
clear all
%% PARAMETRES D'ENTRADA
% Coeficients de la funció ajustada
    x1 = 33.12;
    y1 = 0.05153;
    z1 = 0.396;
    x2 = 9.382;
    y2 = 0.3621;
    z2 = 0.2389;
    x3 = 2.047;
    y3 = 0.9823;
    z3 = 0.9202;
    x4 = 0.4639;
    y4 = 1.589;
    z4 = 1.024;

C = 1.835;
h_min = 17;
h_dif = 11;
h_n = 1.2;
H_T = 1000; % individus
H_Ist = 30.03; % individus
b1 = 0.001124; % individus^-1
%b2 = 0.0009633; % individus^-1
b2 = 0.001055;
t_ini = 2005; % anys
t_fin = 2017; % anys
DeltaT = 1/12; % anys

%% DECLARACIO DE VARIABLES
temps = (t_ini:DeltaT:t_fin); % Vector Temps
Npassos = length(temps);
b = zeros(Npassos,1)
for t = (1):(36)
    b(t) = b1;
end
for t = (37):(48)
    b(t) = b(t-1)-((b1-b2)/12);
end
for t = (49):(145)
    b(t) = b2;
end

mes = zeros(Npassos,1);
mes(1)=1;
for n=2:Npassos+12
    mes(n)= mes(n-1)+1;
    if mes(n)>12, mes(n)=1;
    end
end
end

```



```

H_Im = zeros(Npassos,1);      % Vector Humans Infectats per mes
%% VALORS INICIALS
H_Im(1) =45;    % Primera component del vector Humans Infectats per mes
for t=1:Npassos+12
    f_riu(t)=C*(h_n-(x1*sin(y1*mes(t)+z1) + x2*sin(y2*mes(t)+z2) +
x3*sin(y3*mes(t)+z3) + x4*sin(y4*mes(t)+z4)-h_min)/h_dif);
end
%% BUCLE PRINCIPAL
for t=2:Npassos
    H_Im(t) = b(t)*f_riu(t+3)*H_Im(t-1)*(H_T-H_Im(t-1));
end
%% MONTHLY DATA
%% Import the data
[~,~,raw] = xlsread('casos de malària segons
mesos.xlsx','Full1','B3:M9');
%% Create output variable
aux = reshape([raw{:}],size(raw));
%% Clear temporary variables
clearvars raw;
%% Ho transformem en un vector columna
H_Iexp_month=[aux(1,:),aux(2,:),aux(3,:),aux(4,:),aux(5,:),aux(6,:),au
x(7,:)] ;
Texp_month=(2005:1/12:2012-1/12);
figure1 = figure;
axes1 = axes('Parent',figure1,...
    'XTick',[2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014
2015 2016 2017 2018]);
box(axes1,'on');
grid(axes1,'on');
hold(axes1,'all');
plot(temps(:),H_Im(:),'r')
hold on
% plot(temps(:),25*hriu(1:Npassos),'g')
plot(Texp_month,H_Iexp_month,'o-')
grid on
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Nombre de casos')
legend('Model','Exp');
hold off

```



Utilització directa de les dades experimental de l'alçada del riu

```

close all
clear all

%% Import the data
[~, ~, raw] = xlsread('Mitjana mensual nivell
riu.xlsx', 'Hoja3', 'B2:B13');

%% Create output variable
exp_riu = reshape([raw{:}], size(raw));

%% Clear temporary variables
clearvars raw;

%% PARAMETRES D'ENTRADA
C = 1.835;
h_min = 17;
h_dif = 11;
h_n = 1.2;
H_T = 1000;      % individus
H_Ist = 30.03;   % individus
b1 = 0.001124;   % individus^-1
%b2 = 0.0009633; % individus^-1
b2 = 0.001035;
t_ini = 2005;    % anys
t_fin = 2017;    % anys
DeltaT = 1/12;   % anys

%% DECLARACIO DE VARIABLES
temps = (t_ini:DeltaT:t_fin); % Vector Temps
Npassos = length(temps);

b = zeros(Npassos,1)
for t = (1):(36)
    b(t) = b1;
end
for t = (37):(48)
    b(t) = b(t-1) - ((b1-b2)/12);
end
for t = (49):(145)
    b(t) = b2;
end

mes = zeros(Npassos,1);
mes(1)=1;
for n=2:Npassos+12
    mes(n)= mes(n-1)+1;
    if mes(n)>12, mes(n)=1;
end
end

H_Im = zeros(Npassos,1);      % Vector Humans Infectats per mes

%% VALORS INICIALS
H_Im(1) =45;    % Primera component del vector Humans Infectats per mes
for t=1:Npassos+12
    f_riu(t) = C*(h_n-(exp_riu(mes(t))-h_min)/h_dif);
end

%% BUCLE PRINCIPAL
for t=2:Npassos

```

```

        H_Im(t) = b(t)*f_riu(t+3)*H_Im(t-1)*(H_T-H_Im(t-1));
end
%% MONTHLY DATA
%% Import the data
[~,~,raw] = xlsread('casos de malària segons
mesos.xlsx','Full1','B3:M9');
%% Create output variable
aux = reshape([raw{:}],size(raw));
%% Clear temporary variables
clearvars raw;
%% Ho transformem en un vector columna
H_Iexp_month=[aux(1,:),aux(2,:),aux(3,:),aux(4,:),aux(5,:),aux(6,:),aux(7,:)]';
Texp_month=(2005:1/12:2012-1/12);
figure1 = figure;
axes1 = axes('Parent',figure1,...
    'XTick',[2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014
2015 2016 2017 2018]);
box(axes1,'on');
grid(axes1,'on');
hold(axes1,'all');
plot(temps(:),H_Im(:),'r')
hold on
%plot(temps(:),hriu(1:Npassos),'g')
plot(Texp_month,H_Iexp_month,'o-')
grid on
title('Evolució temporal del nombre de casos de malària')
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Població infectada (Individus)')
legend('Model','Exp');
hold off
figure
plot(temps,b)
TS=1/12;
H_Iy = Month2Year(H_Im,TS);
Texp_year=(2005:1:2016);
H_Iexp_year=[354,357,370,303,152,26,36,27,5,3,20,0];
figure
plot(Texp_year,H_Iy(:),'r')
hold on
title('Evolució temporal del nombre de casos de malària')
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Població infectada (Individus)')
plot(Texp_year,H_Iexp_year,'o-','Color','b')
legend('Model','Exp')
hold off

```



Resolució amb nombres naturals i estocasticitat

```

close all
clear all

%% Import the data
[~, ~, raw] = xlsread('Mitjana mensual nivell
riu.xlsx', 'Hoja3', 'B2:B13');

%% Create output variable
exp_riu = reshape([raw{:}], size(raw));

%% Clear temporary variables
clearvars raw;

%% PARAMETRES D'ENTRADA
C = 1.835;
h_min = 17;
h_dif = 11;
h_n = 1.2;
H_T = 1000;      % individus
H_Ist = 30.03;  % individus
b1 = 0.001124;  % individus^-1
%b2 = 0.0009633; % individus^-1
b2 = 0.001035;
t_ini = 2005;   % anys
t_fin = 2017;   % anys
DeltaT = 1/12;  % anys

%% DECLARACIO DE VARIABLES
temps = (t_ini:DeltaT:t_fin); % Vector Temps
Npassos = length(temps);

b = zeros(Npassos,1);
for t = (1):(36)
    b(t) = b1;
end
for t = (37):(48)
    b(t) = b(t-1) - ((b1-b2)/12);
end
for t = (49):(145)
    b(t) = b2;
end

mes = zeros(Npassos,1);
mes(1)=1;
for n=2:Npassos+12
    mes(n)= mes(n-1)+1;
    if mes(n)>12, mes(n)=1;
    end
end

H_Im = zeros(Npassos,1);      % Vector Humans Infectats per mes

%% VALORS INICIALS
H_Im(1) =45;   % Primera component del vector Humans Infectats per mes
for t=1:Npassos+12
    f_riu(t) = C*(h_n-(exp_riu(mes(t))-h_min)/h_dif);
end

%% BUCLE PRINCIPAL
for t=2:Npassos

```

```

        H_Im(t) = Real2Nat(normrnd(1,0.05)*b(t)*f_riu(t+3)*H_Im(t-
1)*(H_T-H_Im(t-1)));
end
%% MONTHLY DATA
%% Import the data
[~,~,raw] = xlsread('casos de malària segons
mesos.xlsx','Full1','B3:M9');
%% Create output variable
aux = reshape([raw{:}],size(raw));
%% Clear temporary variables
clearvars raw;
%% Ho transformem en un vector columna
H_Iexp_month=[aux(1,:),aux(2,:),aux(3,:),aux(4,:),aux(5,:),aux(6,:),au
x(7,:)] ;
Texp_month=(2005:1/12:2012-1/12);
figure1 = figure;
axes1 = axes('Parent',figure1,...
'XTick',[2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014
2015 2016 2017 2018]);
box(axes1,'on');
grid(axes1,'on');
hold(axes1,'all');
plot(temps(:),H_Im(:),'r')
hold on
%plot(temps(:),hriu(1:Npassos),'g')
plot(Texp_month,H_Iexp_month,'o-')
grid on
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Nombre de casos')
legend('Model','Exp');
hold off
figure
plot(temps,b)
TS=1/12;
H_Iy = Month2Year(H_Im,TS);
Texp_year=(2005:1:2016);
H_Iexp_year=[354,357,370,303,152,26,36,27,5,3,20,0];
figure
plot(Texp_year,H_Iy(:),'r')
hold on
title('Evolució temporal del nombre de casos de malària')
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Població infectada (Individus)')
plot(Texp_year,H_Iexp_year,'o-','Color','b')
legend('Model','Exp')
hold off

```



Sèrie de simulacions

```

close all
clear all
%% MONTHLY DATA
%% Import the data
[~, ~, raw] = xlsread('casos de malària segons
mesos.xlsx', 'Full1', 'B3:M9');
%% Create output variable
aux = reshape([raw{:}], size(raw));
%% Clear temporary variables
clearvars raw;
%% Ho transformem en un vector columna
H_Iexp_month=[aux(1,:),aux(2,:),aux(3,:),aux(4,:),aux(5,:),aux(6,:),aux(7,:)] ;
Texp_month=(2005:1/12:2012-1/12);
%% Import the data
[~, ~, raw] = xlsread('Mitjana mensual nivell
riu.xlsx', 'Hoja3', 'B2:B13');
%% Create output variable
exp_riu = reshape([raw{:}], size(raw));
%% Clear temporary variables
clearvars raw;
%% PARAMETRES D'ENTRADA
b1 = 0.001124; % individus^-1
%b2 = 0.0009633; % individus^-1
b2 = 0.001035;
C = 1.835;
h_min = 17;
h_dif = 11;
h_n = 1.2;
H_T = 1000; % individus
H_Ist = 30.03; % individus
t_ini = 2005; % anys
t_fin = 2017; % anys
DeltaT = 1/12; % anys
%% DECLARACIO DE VARIABLES
temps = (t_ini:DeltaT:t_fin); % Vector Temps
Npassos = length(temps);
b = zeros(Npassos,1);
for t = (1):(36)
    b(t) = b1;
end
for t = (37):(48)
    b(t) = b(t-1)-((b1-b2)/12);
end
for t = (49):(145)
    b(t) = b2;
end
% figure
% plot(temps,b)
mes = zeros(Npassos,1);

```

```

mes(1)=1;
for n=2:Npassos+12
    mes(n)= mes(n-1)+1;
    if mes(n)>12, mes(n)=1;
    end
end
Nreps = 100;
Outcome = zeros(Npassos,Nreps);
figure1 = figure;
axes1 = axes('Parent',figure1,...
    'XTick',[2004 2005 2006 2007 2008 2009 2010 2011 2012 2013 2014
2015 2016 2017 2018]);
box(axes1, 'on');
grid(axes1, 'on');
hold(axes1, 'all');
hold on
%% COMENÇA SUPERLOOP
for j=1:Nreps
H_Im = zeros(Npassos,1);      % Vector Humans Infectats per mes
%% VALORS INICIALS
H_Im(1) =45;    % Primera component del vector Humans Infectats per mes
for t=1:Npassos+12
    f_riu(t) = C*(h_n-(exp_riu(mes(t))-h_min)/h_dif);
end
%% BUCLE PRINCIPAL
for t=2:Npassos
    H_Im(t) = Real2Nat(normrnd(1,0.05)*b(t)*f_riu(t+3)*H_Im(t-
1)*(H_T-H_Im(t-1)));
end
Outcome(:,j)= H_Im(:);
plot(temps(:),H_Im(:),'Color',[1 0.9 0.1])
%plot(temps(:),hriu(1:Npassos),'g')
grid on
% legend('Model','Exp');
end
Mean_H_Im = Real2Nat(mean(Outcome,2));
plot(temps(:),Mean_H_Im(:),'r','LineWidth',2)
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Nombre de casos')
plot(Texp_month,H_Iexp_month,'o-','Color','b')
hold off
TS=1/12;
H_Iy = Month2Year(Mean_H_Im,TS);
Texp_year=(2005:1:2016);
H_Iexp_year=[354,357,370,303,152,26,36,27,5,3,20,0];
figure
plot(Texp_year,H_Iy(:),'r')
hold on
xlabel('Temps (anys)')
ylabel('Nombre de casos')
plot(Texp_year,H_Iexp_year,'o-','Color','b')
legend('Model','Exp')

```



```
hold off
% H_Im_aux = Mean_H_Im(1:84);
% H_Im_aux2 = transpose(H_Im_aux);
% figure
% plot(H_Im_aux2(:),H_Iexp_month(:),'o')
% title('Correlació model-experimental mensual')
% xlabel('Model')
% ylabel('Experimental')
% figure
% plot(H_Iy(:),H_Iexp_year(:),'o')
% title('Correlació model-experimental anual')
% xlabel('Model')
% ylabel('Experimental')
D = zeros(84,1);
D(1)=(Mean_H_Im(1)-H_Iexp_month(1))^2;
for k=2:84
    D(k) = (Mean_H_Im(k)-H_Iexp_month(k))^2;
end
Distancia = sqrt(sum(D))
```


Annex B. Anàlisi de sensibilitat

Taules amb les gràfiques resultat de les simulacions.

En blau, les dades experimentals; en groc, el nombre de casos de la bateria de 100 simulacions; en vermell, la mitjana del nombre de casos a les 100 simulacions.

Parà-metre	Valor	Variació	Anual	Mensual
b_1	0,0011802	+5%		
	0,0010678	-5%		

Parà-metre	Valor	Variació	Anual	Mensual
b_2	0,00108675	+5%		
	0,00098325	-5%		

Parà-metre	Valor	Variació	Anual	Mensual
C	1,92675	+5%		
	1,74325	-5%		

Parà-metre	Valor	Variació	Anual	Mensual
h_n	1,26	+5%		
	1,14	-5%		