

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

INSTITUTO DE INGENIERÍA

MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS E INGENIERÍA



“Adaptación del Modelo Epidemiológico GAFF a la Infección de Rickettsiosis en Garrapatas y Perros de Mexicali Baja California, y su Solución con el Método de Runge Kutta de 4to Orden”

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE:

Doctor en Ciencias

PRESENTA

Sonia Yaneira Serrato Lugo

DIRECTOR

Dr. Rafael Villa Angulo

Mexicali, B.C.

Junio 2018

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi tutor, Dr. Rafael Villa Angulo, por su dedicación, paciencia, guía y apoyo en mi trabajo de investigación.

Gracias Instituto de Ingeniería, por darme la oportunidad de formarme profesionalmente.

Gracias a mi familia, a mi padre por su aliento, amor y apoyo, a mis hijos por su paciencia, amor y sobre todo su tiempo que en el último año fue más difícil, a mi esposo por su apoyo incondicional, amor, motivación. Los amo.

Gracias a mis compañeros y amigos que directa e indirectamente me apoyaron a seguir adelante.

ÍNDICE

I	INTRODUCCION.....	6
1.1	Estadísticas actuales de salud pública en Baja California.....	6
1.2	Las Rickettsiosis.....	11
1.3	Epidemia de Rickettsia en la ciudad de Mexicali	14
1.4	Modelados epidemiológicos determinísticos	22
1.4.1	Modelo SI.....	24
1.4.2	Modelo SIS.....	26
1.4.3	Modelo SIR.....	28
1.4.4	Modelado de enfermedades transmitidas por vector	31
1.4.4.1	Modelo de GAFF	32
1.4.5	Solución de modelos epidemiológicos	39
1.4.5.1	Método de Runge Kutta de 4to orden (RK4)	40
1.5	Planteamiento del problema.....	41
1.6	Objetivos General.....	44
1.7	Objetivos Específicos.....	44
II	MODELO DE GAFF PARA SIMULAR LA INFECCION DE GARRAPATAS Y PERROS EN LA CIUDAD DE MEXICALI, BAJA CALIFORNIA	45
2.1	Parametrización.....	45
2.2	Implementación del modelo de Gaff.....	57
III	PRUEBAS Y RESULTADOS	60
3.1	Crecimiento de la población de perros, con respecto al tiempo.....	61
3.2	Crecimiento de la población de garrapatas, con respecto al tiempo.	62
3.3	Crecimiento de la población de perros infectados, con respecto al tiempo.	63
3.4	Crecimiento de la población de garrapatas infectadas, con respecto al tiempo.	64
3.5	Poblaciones de perros y garrapatas.	65
3.5	Número reproductivo básico R_0	65
IV	CONCLUSIONES.....	67
	BIBLIOGRAFÍA	54

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Garrapatas.....	11
Figura 2. Erupciones cutáneas por rickettsia.	12
Figura 3. Rhipicephalus Sanguineus, vector común de la Rickettsia Rickettsi.	13
Figura 4. Mapa de las Colonias en Riesgo para Rickettsiosis en Mexicali, Baja California.	14
Figura 5. Panorama Histórico de Baja California 2009-2016.....	18
Figura 6. Comparativo de Mortalidad por Rickettsiosis en Baja California periodo Enero- Junio 2009-2016.....	19
Figura 7. Morbilidad acumulada Casos FMMR confirmados a la Sem.26, 2009-2016. ..	20
Figura 8. Curva Epidémica en Baja California de FMMR en el año 2016.....	21
Figura 9. Los parámetros utilizados para el modelo SI son $n=1\ 000$ y $\lambda=1$	26
Figura 10. Modelo SIS, los parámetros utilizados son $n=1\ 000$, $\lambda=1$ y $\mu=0.3$	28
Figura 11. Modelo SIR los parámetros utilizados son $n=1\ 000$, $\lambda=1$ y $\mu=0.3$	30
Figura 12. Un servidor implementado un sistema de información geográfica basada en el web administrara la conectividad entre 10 estados a lo largo de la frontera México-USA.	42
Figura 13. Plataforma de simulación. Datos son aplicados a modelos epidemiológicos y redes complejas son usadas para proyectar el área infectada.	43
Figura 14. Censo de población de Mexicali B.C con datos del INEGI.	48
Figura 15. Implementación del método de Runge Kutta de 4to orden. Valores resultantes en las variables iterativas.	58
Figura 16. Gráfica de crecimiento del número de perros N por m^2 en el tiempo.	61
Figura 17. Gráfica del número de garrapatas V , por m^2 en el tiempo.	62
Figura 18. Gráfica del número de perros infectados, Y , por m^2 en el tiempo.	63
Figura 19. Gráfica del número de garrapatas infectadas de Rickettsia por m^2 en el tiempo.	64

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Principales causas de morbilidad general en Baja California 2016.....	7
Tabla 2. Principales causas de mortalidad INEGI en Baja California 2016.	8
Tabla 3. Determinantes Sociales asociados al diagnóstico de la Rickettsia Rickettsi.	16
Tabla 4. Variables y parámetros que utiliza el Modelo de Gaff.	33
Tabla 5. Censo población de Mexicali B.C. del 2005,2010 y 2015.	47
Tabla 6. Estimación de perros con respecto al censo de población.	48
Tabla 7. Estimación de perros por año y su tasa de crecimiento.	49
Tabla 8. Censo de población, Estimación de Perros y Superficie de Mexicali, B.C.	51
Tabla 9. Parámetros calculados, para la simulación del modelo	53
Tabla 10. Poblaciones Iniciales de Perros y Garrapatas susceptibles e infectados.....	55
Tabla 11. Parámetro completo Modelo de Gaff y valores de Mexicali.	55
Tabla 12. Población de perros totales e infectados en el tiempo	65
Tabla 13. Población de garrapatas totales e infectadas en el tiempo	65

I INTRODUCCION

1.1 Estadísticas actuales de salud pública en Baja California.

En el estado de Baja California, se ha incrementado la necesidad en los últimos años de implementar sistemas de vigilancia y alerta temprana de brotes de patógenos emergentes y reemergentes. Eventos tales como los brotes de Rickettsiosis (enfermedad infecciosa producida por bacterias conocidas como Rickettsias) siguen generando numerosos decesos en la población, y aunque en los últimos años se ha concientizado a la población, los casos aún persisten. Actualmente se han diseñado estrategias de prevención y mitigación por parte del gobierno del Estado; como son las brigadas de fumigación, pláticas informativas, volanteo, entre otra, que aún no son suficientes para prevenir una epidemia. El diseño de cercos sanitarios, planes de desalojamiento de áreas estratégicas así como programas de información deben ser parte indispensable de la agenda gubernamental de salud.

CAPITULO I

Las principales causas de morbilidad en el año 2016, documentadas por el Comité de Planeación para el Desarrollo del estado (COPLADE) de Baja California en su informe de actualización Programa Sectorial de Salud 2015-2019, se presentan en la Tabla 1. Se observa que la primera causa de morbilidad son las infecciones respiratorias agudas con 516,806 casos y una tasa de 14,620.98. [1]

Tabla 1. Principales causas de morbilidad general en Baja California 2016.

Principales causas de morbilidad en Baja California 2016			
Lugar	Diagnóstico	Acumulado	Tasa
1	Infecciones respiratorias agudas	516,806	14,620.98
2	Infecciones intestinales por otros organismos	119,630	3,384.46
3	Infecciones de las vías urinarias	89,466	2,531.09
4	Úlceras, gastritis y duodenitis	28,522	806.92
5	Gingivitis y enfermedades periodontales	27,214	769.91
6	Obesidad	26,266	743.09
7	Conjuntivitis	23,312	659.52
8	Hipertensión Arterial	19,875	562.28
9	Diabetes mellitus no insulino dependiente	13,915	393.67
10	Vulvovaginitis	13,245	374.71
11	Otitis Media Aguda	9,355	364.66

CAPITULO I

12	Asma	9,209	260.53
13	Neumonías y bronconeumonías	6,358	179.87
14	Quemaduras	5,703	161.34
15	Insuficiencia venosa periférica	5,534	156.56
16	Varicela	5,435	153.76
17	Candidiasis urogenital	4,516	127.76
18	Síndrome febril	3,762	106.43
19	Edema, proteinuria y trastornos hipertensivos en el embarazo, parto y puerperio	3,100	87.7
20	Depresión	2,956	83.63

Sin embargo, para el INEGI la principal causas de mortalidad en Baja California en el 2016 son la enfermedad del corazón y enfermedades isquémicas del corazón con un total de defunciones de 5, 825, como se muestra en la tabla 2, [2].

Tabla 2. Principales causas de mortalidad INEGI en Baja California 2016.

	Causas	Defunciones
		18,253 b/
1	Enfermedades del corazón c/	3,475
	Enfermedades isquémicas del corazón	2,350

CAPITULO I

2	Diabetes mellitus	2,279
3	Tumores malignos	2,255
	De la tráquea, de los bronquios y del pulmón	231
	De la mama	194
	Del colon	186
4	Accidentes	1,250
	De tráfico de vehículos de motor	414
5	Agresiones	1,129
6	Enfermedades del hígado	907
	Enfermedad alcohólica del hígado	166
7	Enfermedades cerebrovasculares	868
8	Influenza y neumonía	691
9	Enfermedades pulmonares obstructivas crónicas	370
10	Insuficiencia renal	342
11	Enfermedad por virus de la inmunodeficiencia humana	278
12	Ciertas afecciones originadas en el período perinatal d/	254
13	Tuberculosis pulmonar	236
14	Malformaciones congénitas, deformidades y	233

CAPITULO I

	anomalías cromosómicas	
15	Lesiones autoinfligidas intencionalmente	170
16	Hepatitis viral	161
17	Septicemia	151
18	Bronquitis crónica y la no especificada, enfisema y asma	119
19	Desnutrición y otras deficiencias nutricionales	115
20	Enfermedad de Alzheimer	80

Las tablas nos muestran un informe general de nuestro Estado, sin embargo en los últimos años se ha prestado atención a las enfermedades transmitidas por vectores como es el caso de la Rickettsiosis, la cual representa un problema de salud pública ya que se considera una enfermedad endémica. En el Municipio de Mexicali se realizan acciones para la prevención y control de la Rickettsiosis debido a que el 88% de los casos a nivel Estatal se han presentado en la localidad. Algunas de las acciones que se han intensificado en Mexicali son el rociado de viviendas y la aplicación de desparasitantes a mascotas en las colonias más afectadas. El número de casos registrados en el 2016 en Mexicali fue de 215 casos probables, 32 casos confirmados y 9 decesos. [3].

CAPITULO I

1.2 Las Rickettsiosis

Las Rickettsiosis son enfermedades infecciosas causadas por bacterias del género *Rickettsia*. Estas enfermedades en los últimos años han tenido un impacto a nivel mundial, ya que son responsables de numerosos brotes epidemiológicos, afectando amplios sectores de la población, causando la muerte. Las *Rickettsias* están asociadas a malas condiciones higiénicas, normalmente viven en ácaros, garrapatas, pulgas y piojos, y pueden transmitirse a los humanos a través de las mordeduras de estos vectores. La figura 1, muestra la imagen de las garrapatas más comunes que infectan al vector con *Rickettsia*.



Figura 1. Garrapatas.

La *Rickettsia*, son parásitos intracelulares obligados (necesitan un huésped) que se transmiten naturalmente entre los animales y el hombre. Estas son transmitidas desde los huéspedes reservorios al humano a través de la mordedura de una gran variedad de

CAPITULO I

artrópodos, como los piojos, las pulgas y las garrapatas. Cada uno de ellos está asociado a una o varias enfermedades Rickettsiales y son fundamentales para mantener ciclos zoonóticos dentro de la naturaleza. Los seres humanos son huéspedes fortuitos y no contribuyen a la propagación de la bacteria, sin embargo para ellos puede ser mortal. En el caso de las garrapatas infectadas puede vivir su ciclo de vida con la Rickettsia.

La infección por Rickettsia, puede causar fiebre, una sensación de malestar general problemas respiratorios, cansancio, erupción cutánea, esta última característica no suele aparecer durante varios días, por lo que es difícil establecer un diagnóstico oportuno; y dado que sus síntomas no son específicos de la enfermedad, suelen confundirse con otras enfermedades comunes como es una gripe, provocando la demora de un tratamiento adecuado [4]. La figura 2, muestra dos ejemplos de erupciones cutáneas producidas por la infección de Rickettsias.

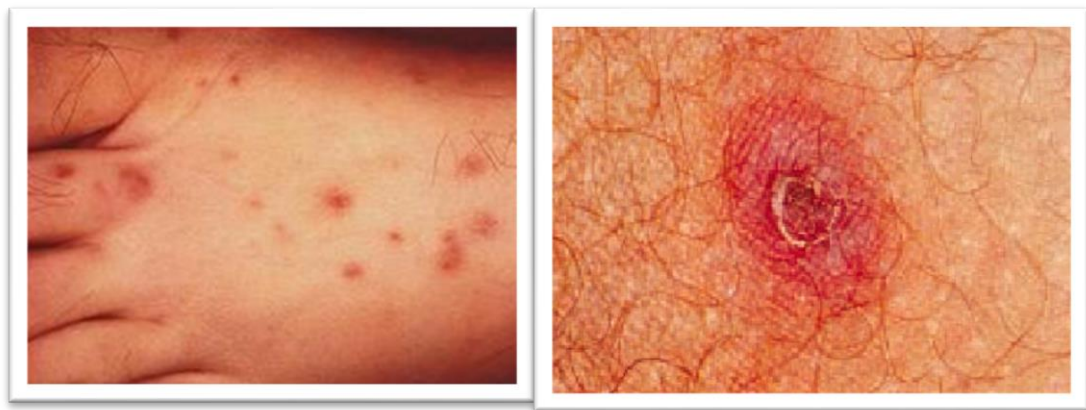


Figura 2. Erupciones cutáneas por rickettsia.

CAPITULO I

Las Rickettsias con una detección oportuna y con el tratamiento adecuado pueden evitar la muerte, algunos del antibiótico que se utilizan para esta enfermedad son el cloranfenicol, o bien tetraciclinas, que se administran por vía oral. Los pacientes que estén demasiado enfermos como para tomar los antibióticos por vía oral pueden recibirlos de forma intravenosa [4].

Al responsable de la transmisión de la enfermedad se denomina vector. Los vectores pueden ser mamíferos, pájaros, artrópodos e insectos. La garrapata es un vector que por su pequeño tamaño es difícil de identificar y su mordedura es casi indolora, una de las enfermedades que trasmite este vector es la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas (causada por la *Rickettsia Rickettsi*) de las cuales constituyen uno de los problemas más grandes y de mayor impacto en la salud pública a nivel mundial [4]. La figura 3, muestra una garrapata *Rhipicephalus Sanguineus*, que es un vector común de la *Rickettsia Rickettsi*.

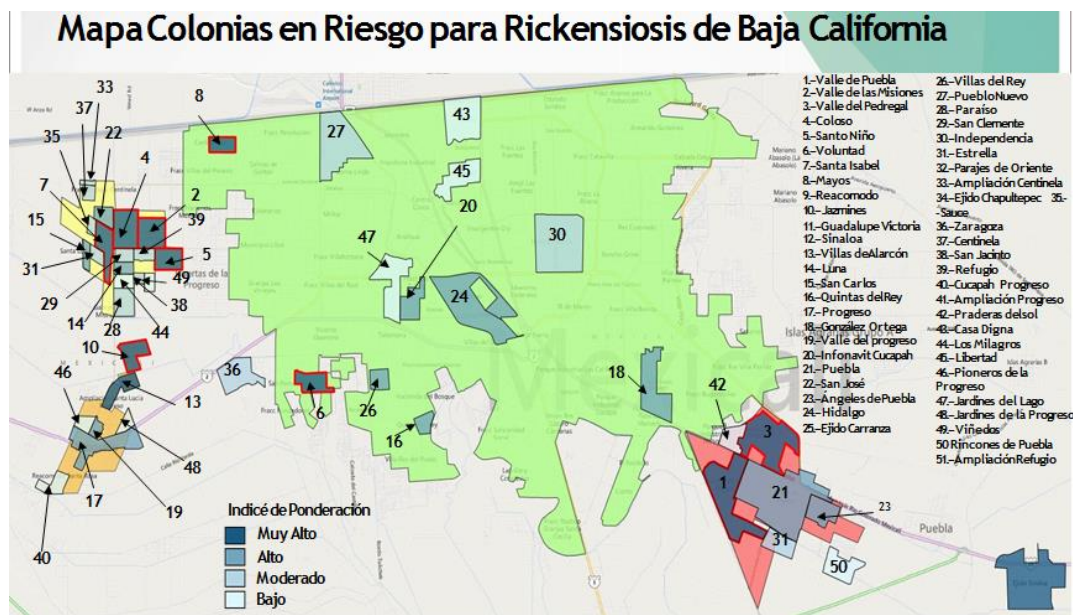


Figura 3. *Rhipicephalus Sanguineus*, vector común de la *Rickettsia Rickettsi*.

CAPITULO I

1.3 Epidemia de Rickettsia en la ciudad de Mexicali

En Mexicali, en el año 2009 se presentaron brotes significativos de Rickettsiosis causando la muerte. Se detectó que la principal Rickettsia que causó la alerta sanitaria fue la Rickettsia Rickettsi, conocida comúnmente como la Fiebre Mancha de las Montañas Rocosas, que es transmitida por la garrapata café del perro (Rhipicephalus Sanguineus). A partir de ese año, se han tomado medidas para el control y prevención de la epidemia, sin embargo hasta el día de hoy la enfermedad sigue latente. La figura 4, muestra las Colonias en riesgo.



Fuente: Departamento de Epidemiología/Subsistema Especial de Vigilancia Epidemiológica para Rickensiosis/Ejercicio de Priorización de Colonias en Riesgo para Rickensiosis en Baja California 2015, Histórico 2011--2014 Casos Confirmados/Defunciones/Índice de Infestación/Vulnerabilidad Social/Trascendencia Social [4].

Figura 4. Mapa de las Colonias en Riesgo para Rickettsiosis en Mexicali, Baja California.

CAPITULO I

En la figura 4, se observa que las principales colonias afectadas se encuentran en los grupos considerados más vulnerables de la Ciudad de Mexicali, de acuerdo al Índice de ponderación las Colonias con un Nivel muy alto son: Valle de Puebla, Valle de las Misiones, Valle del Pedregal, Coloso, Santo Niño, Voluntad, Santa Isabel, Mayos y Jazmines. En las colonias el problema aún persiste debido a que las condiciones de higiene en esas zonas son muy escasas; se encuentran casas abandonas, lotes vacíos que se utilizan como basureros, y aunque el Gobierno del Estado realiza las campañas de fumigación y de información sobre la Rictettsiosis, a la localidad parece no importarle.

En la Tabla 3, se muestra que los factores de riesgo determinantes asociados a la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas son las viviendas no seguras. Estas viviendas en su mayoría se encuentran deshabitadas y con una gran cantidad de basura acumulada. Otro factor de riesgo son los perros con garrapatas a los cuales no se les da un aseo constante ni tratamientos para prevenir las garrapatas. Normalmente los perros se encuentran vagando en las calles por lo que no se tiene un control de los lugares que frecuentan, que en la mayoría de los casos son casas abandonadas y terrenos con basura. El perro es el huésped principal para este tipo de garrapata.

CAPITULO I

Tabla 3. Determinantes Sociales asociados al diagnóstico de la Rickettsia Rickettsi.

Determinantes sociales asociados a diagnóstico de Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas	OR	IC (95%)	
<i>Ambiente adverso asociados adicciones</i>	4.3	1.32	14.06
<i>Canales</i>	4.07	1.85	8.9
<i>Vivienda No Segura</i>	4.8	1.2	18.06
<i>Piso de tierra</i>	3.6	1.3	10.0
<i>Cacharros</i>	2.54	1.06	6.08
<i>Perros con garrapatas</i>	4.73	1.4	15.32
<i>Zona Periférica de la Ciudad</i>	4.07	1.6	8.9

Fuente: Hernández-Milán, Evangelista Torres, Ovalle Marroquín, Zazueta Fierro. Rickettsiosis en Mexicali, un estudio de casos y Controles, en prensa

En la ciudad de Mexicali, la incidencia de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocallosas tiene variabilidad estacional, y va de la mano con la actividad de sus vectores. Las garrapatas mantienen un ciclo, dado que el patógeno es mantenido en la naturaleza, a través de varias generaciones, mediante el paso transestadial (a través de los diferentes estados de desarrollo) y del paso transovarico (la hembra infecta a su descendencia). Algunas garrapatas Rhipicephalus requieren dos o tres huéspedes para completar su ciclo, y su mordedura no es dolorosa [6].

CAPITULO I

El cuadro clínico es muy variable. El periodo de incubación generalmente tarda de 1 a 14 días. Cuanto más grave sea el caso, mucho más corto es el periodo de incubación. Los signos comunes de infección incluyen fiebre, dolor de cabeza, náusea, vómito y anorexia. Sin embargo estos hallazgos son difíciles de diferenciar de algunos que se presentan en las infecciones virales [7]. La enfermedad clínica inicia con la mordedura de una garrapata infectada y es caracterizada por fiebre, erupción y posibles complicaciones incluyendo encefalitis y desordenes respiratorios. El exantema característico, se inicia en muñecas y tobillo, se extiende a todo el cuerpo y tiende a desaparecer a medida que baja la fiebre, pero que puede dejar manchas pigmentadas durante semanas. En cuadros más avanzados suele presentarse pulso débil, hipertensión y sordera transitoria. Y tiene un periodo de convalecencia prolongada. En perros, comúnmente se presenta poliartritis. El diagnóstico es difícil dado que no se presentan manifestaciones específicas para la enfermedad. El tratamiento debe iniciarse rápidamente con tetraciclinas o Cloranfenicol dado que el agente es sensible a éstos y permiten la reacción inmune del organismo. Los síntomas se resuelven rápidamente cuando se inicia un tratamiento temprano y la mortalidad se reduce significativamente. En la Siguiete Figura, se muestra un panorama histórico de Baja California de los casos por rickettsiosis.

CAPITULO I

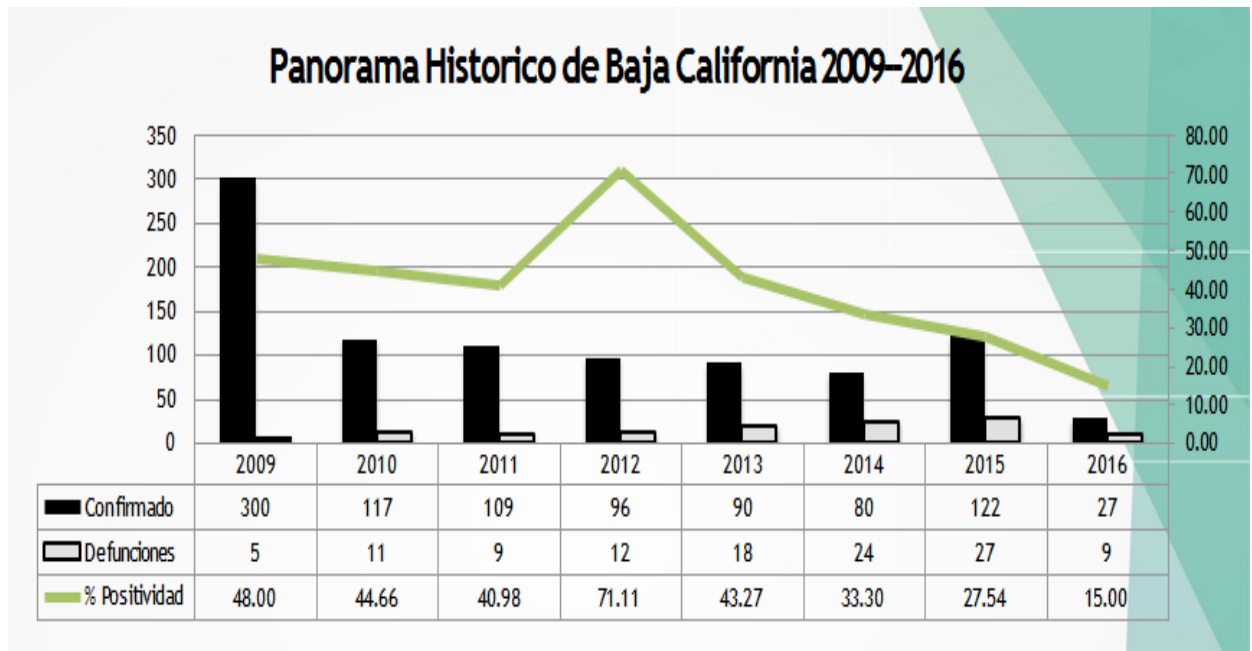
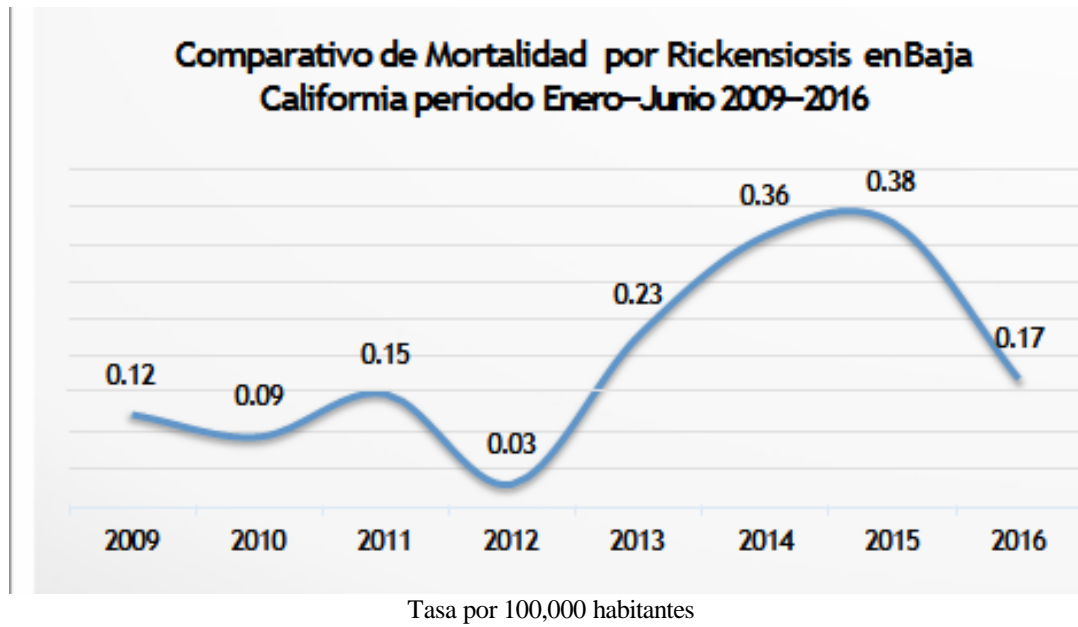


Figura 5. Panorama Histórico de Baja California 2009-2016.

Como se observa en la Figura 5, el 2009 fue el año con más número de casos confirmados, bajando un poco más de la mitad en el 2010 y así sucesivamente hasta el año 2015 que vuelve aumentar a 122 casos con 27 defunciones, pero también se observa que para el 2016 el número de casos bajo drásticamente, pero las defunciones si fueron si significantes. Esto también se debe a que la enfermedad se está haciendo más letal cuando las personas no se atienden oportunamente.

CAPITULO I

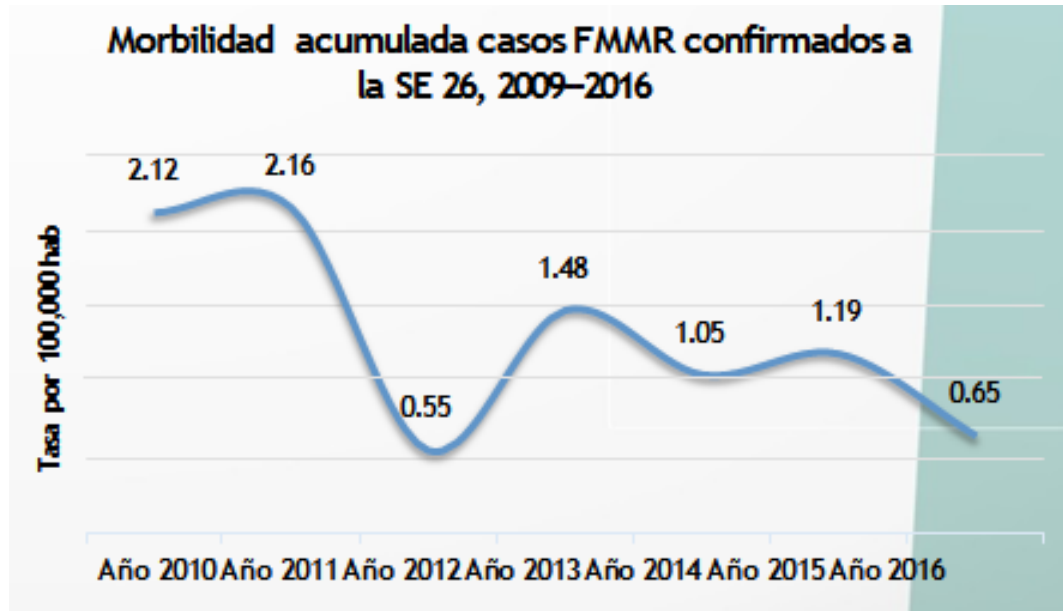
FUENTE: Dirección General de Información en Salud, Subsistema Especial de Vigilancia Epidemiológica FMMR, ISESALUD. Razón de tasas Mortalidad 2013--2016: 0.7858 LC: 0.4241 1.4561



FUENTE: Dirección General de Información en Salud, Subsistema Especial de Vigilancia Epidemiológica FMMR, ISESALUD. Razón de tasas Mortalidad 2013--2016: 0.7858 LC: 0.4241 1.4561

Figura 6. Comparativo de Mortalidad por Rickettsiosis en Baja California periodo Enero-Junio 2009-2016.

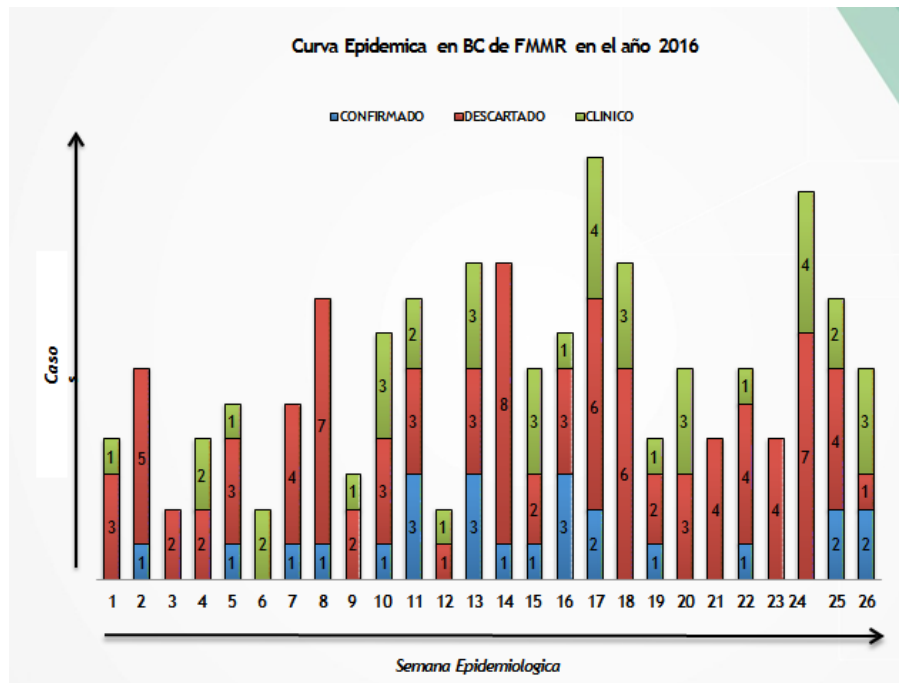
CAPITULO I



FUENTE: Dirección General de Información en Salud, Subsistema Especial de Vigilancia Epidemiológica FMMR, ISESALUD. Razón de tasas Mortalidad 2013--2016: 0.7858 LC: 0.4241 1.4561

Figura 7. Morbilidad acumulada Casos FMMR confirmados a la Sem.26, 2009-2016.

En la Figura 6, se observa el comparativo de Mortalidad por la Rickettsiosis en Baja California en el periodo de Enero-Junio 2009-2016, donde la tasa más alta es en el año 2015 y la más baja en el año 2012. La Figura 7, muestra la Morbilidad acumulada de casos por la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas confirmados en la semana 26, 2009-2016, donde la tasa más alta es en el año 2011 y la más baja en el 2012.



Fuente: Subsistema Especial de Vigilancia Epidemiológica Rickettsiosis, Semana 26 Depto. Epidemiología ISESALUD BC. No 157.

Figura 8. Curva Epidémica en Baja California de FMMR en el año 2016.

En la Figura 8, se muestra la Curva Epidémica en Baja California de la Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas en el año 2016, en los cuales se tienen 24 casos confirmados, 92 casos descartados y 41 casos clínicos, la semana con más casos es la semana 17 con 2 confirmados, 6 descartados y 4 clínicos. La enfermedad sigue latente desde 2009, y aunque disminuye con los años, también se observa que en el 2015 se volvió a dar un Brote significativo, a pesar de las medidas preventivas. Esto nos indica que la enfermedad sigue en nuestro entorno y no ha sido radicada completamente y que en cualquier momento puede surgir un brote significativo.

1.4 Modelados epidemiológicos determinísticos

Hoy en día los modelos matemáticos son una herramienta utilizada para los problemas en medicina, biología, bioquímica, epidemiología, entre otras áreas del conocimiento; sus objetivos primordiales son describir, explicar y predecir fenómenos y procesos en dichas áreas. Pero su aplicación se ve limitada por la falta de conocimiento e información acerca de los principios básicos del modelamiento matemático [8].

Un modelo está definido por las relaciones que incorpora. Estas relaciones son independientes de los datos a introducir en el modelo, ya que un modelo puede usarse para diferentes ocasiones y en distintos contextos. Los modelos matemáticos para enfermedades infecciosas se utilizan como herramienta para tomar decisiones y deben valorarse en justa medida, ya que difícilmente es comprensible un problema complejo sin una mínima modelación, y hay que reconocer que no es posible modelar la totalidad de las situaciones reales. La función central de crear y analizar modelos matemáticos es mejorar la comprensión de un sistema para prevenir futuras situaciones de enfermedades, determinar la prevalencia e incidencia y coadyuvar a tomar decisiones objetivas para controlar o erradicar las enfermedades [8].

Existen dos tipos de modelos matemáticos: determinísticos y estocásticos. En el modelo determinístico se pueden controlar los factores que intervienen en el estudio del proceso o fenómeno y por ello se pueden predecir con exactitud sus resultados. En un

CAPITULO I

modelo estocástico no es posible controlar los factores que intervienen en el estudio del fenómeno y en consecuencia no produce simples resultados únicos. [8] Los modelos matemáticos se pueden utilizar para ayudar a explicar los datos empíricos u ofrecer predicciones de lo que podría ocurrir bajo ciertas condiciones. El uso de un modelo puede ayudar a identificar los mecanismos dentro de un sistema y destacar las áreas donde se necesita más investigación.

La epidemiología se define como el estudio de los procesos naturales que involucran la transición de la enfermedad con la salud desde el punto de vista de poblaciones. Un modelo epidemiológico intenta describir los fenómenos asociados a la propagación de una enfermedad, buscando realizar predicciones que sean útiles en la evaluación de programas de control y a su vez, intentar hacer sugerencias para buscar el camino que conduzca al mejoramiento de las herramientas de prevención.

El primer acercamiento entre el modelado matemático y los fenómenos epidemiológicos lo realizó Ronald Ross en 1911 quien introdujo el concepto de compartimentos y acción de masa en tiempo continuo. Su trabajo influyó al científico Anderson Gray MacKendrick quien desarrolló los primeros modelos epidemiológicos para enfermedades tropicales, entre las cuales se encontraba la malaria [9]. En 1927 MacKendrick y de W. O. Kermack desarrollaron el primer modelo, basado en ecuaciones diferenciales, capaz de describir el rápido aumento y la posterior disminución en el

CAPITULO I

número de pacientes infectados en una epidemia, este fenómeno se observó en epidemias como la de hepatitis en Somalia (1986) y la de cólera en Londres (1865) [10].

1.4.1 Modelo SI

El modelo SI es el más simple, donde la población solamente consiste en susceptibles (S) e infectados (I), y si se enferma un individuo, la enfermedad es permanente (no hay recuperación). Se supone que la población es cerrada, es decir; se tiene que el número de susceptibles más el número de infectados es el total de la población, en todo momento,

$$S(t) + I(t) = N$$

Y consistente en un sistema de dos ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda I(t)S(t) / N$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I(t)S(t) / N$$

Donde aparecen dos variables dependientes: $S(t)$ que es el número de los susceptibles y $I(t)$ que es el número de los infecciosos en el instante t (tiempo determinado). Y, λ es la

CAPITULO I

tasa (contactos por unidad de tiempo). El flujo de transiciones de un grupo a otro se da como sigue:

$$S \longrightarrow I$$

Este modelo es homogéneo para las personas, ya que se presupone que cada individuo tiene el mismo número esperado de contactos, de tal manera que es posible decir que el modelo presupone una interacción aleatoria. En la solución a este modelo, el número de individuos infectados que puede transmitir la infección es bajo en las primeras etapas del proceso, mientras que el número de individuos susceptibles es bajo en las últimas etapas. Como resultado, el número de infectados experimenta el mayor crecimiento durante la etapa intermedia del proceso.

La Figura 9, muestra como una población inicial susceptible de 1000 personas al transcurrir un tiempo determinado la población infectada aumenta mientras que a su vez los susceptibles disminuyen, logrando que toda la población sea infectada.

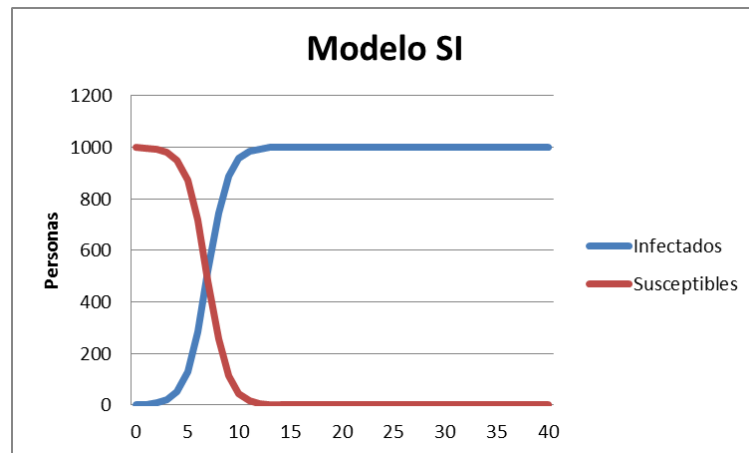


Figura 9. Los parámetros utilizados para el modelo SI son $n=1\ 000$ y $\lambda=1$

1.4.2 Modelo SIS

Para el modelo SIS consideremos ahora el efecto de recuperación, pero donde la recuperación no resulta en inmunidad, es decir un individuo recuperado puede nuevamente enfermarse. Veremos que tal modelo puede modelar una enfermedad que permanece en la población como enfermedad endémica.

El modelo SIS puede formularse como un sistema de dos ecuaciones diferenciales,

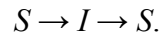
$$\frac{dS}{dt} = -\lambda I(t)S(t) / N + \mu I(t)$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I(t)S(t) / N - \mu I(t)$$

CAPITULO I

Donde aparecen dos variables dependientes: $S(t)$ es el número de los susceptibles y $I(t)$ es el número de los infecciosos en el instante t (tiempo determinado), λ es la tasa (contactos por unidad de tiempo), y se le agrega el termino $\mu I(t)$ en la ecuación, que nos describe el ritmo al que los individuos se recuperan de la enfermedad o se convierten en susceptibles de nuevo, por lo que se debe de aplica en ambas ecuaciones.

El modelo SIS puede ser representado por el siguiente esquema:



La trayectoria SIS difiere de la SI en que el número de personas infectadas al mismo tiempo nunca alcanza el total de la población (lo que no excluye la posibilidad de que cada uno de los individuos pueda infectarse en algún otro momento). Por el contrario, el proceso alcanza un equilibrio cuando exactamente el mismo número de individuos infecciosos se convierte en susceptible o viceversa, como se muestra en la Figura 10.

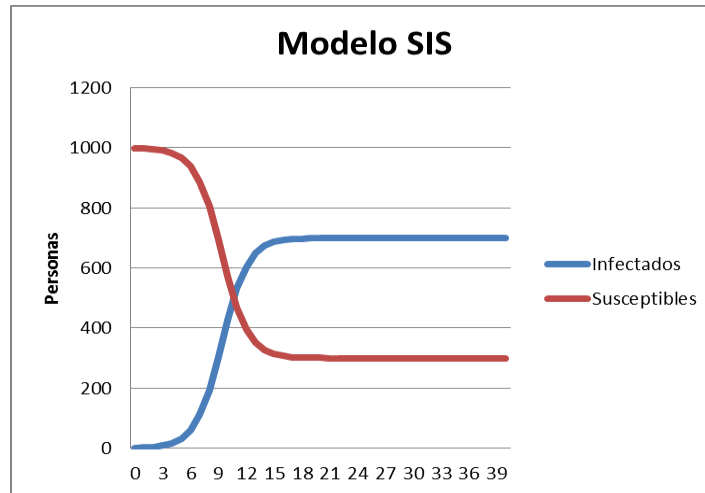


Figura 10. Modelo SIS, los parámetros utilizados son $n=1\ 000$, $\lambda=1$ y $\mu=0.3$.

1.4.3 Modelo SIR

El modelo SIR epidémico es una extensión de los modelos SI y SIS con la novedad esencial de que ahora los individuos que salen de la clase I de los infectados, no pueden ser infectados nuevamente, sino que terminan en la clase R de los recuperados, es decir para el propósito del modelamiento estos individuos se consideran inmunes, muertos o aislados.

CAPITULO I

En lo siguiente se supone que el tiempo de incubación de la enfermedad, y que la duración de la epidemia comparada con la esperanza de vida de los huéspedes son iguales, así que no se tomaran en cuenta los nacimientos y fallecimientos.

Entonces se considera una población cerrada, es decir $S(t) + I(t) + R(t) = N$, donde $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$ son los números de los individuos susceptibles, infectados y recuperados, respectivamente, en el instante t .

Las ecuaciones diferenciales correspondientes son las siguientes:

$$\frac{dS}{dt} = -\lambda I(t)S(t) / N$$

$$\frac{dI}{dt} = \lambda I(t)S(t) / N - \mu I(t)$$

$$\frac{dR}{dt} = \mu I(t)$$

Donde las variables del modelo son:

t = tiempo en días, con $t=0$ en el momento que se detectó,

S = número de individuos susceptibles,

I = número de individuos infectados,

R = número de individuos recuperados.

CAPITULO I

En este modelo la variable independiente es el tiempo, t , y el resto son variables dependientes del tiempo; $S(t)$, $I(t)$ y $R(t)$. Estas son funciones que no pueden ser expresadas por formulas explicitas.

$$S \longrightarrow I \longrightarrow R$$

El modelo SIR es utilizado en epidemiologia para calcular la cantidad de personas susceptibles, infectadas y recuperadas durante un brote, como se muestra en la Figura 11.

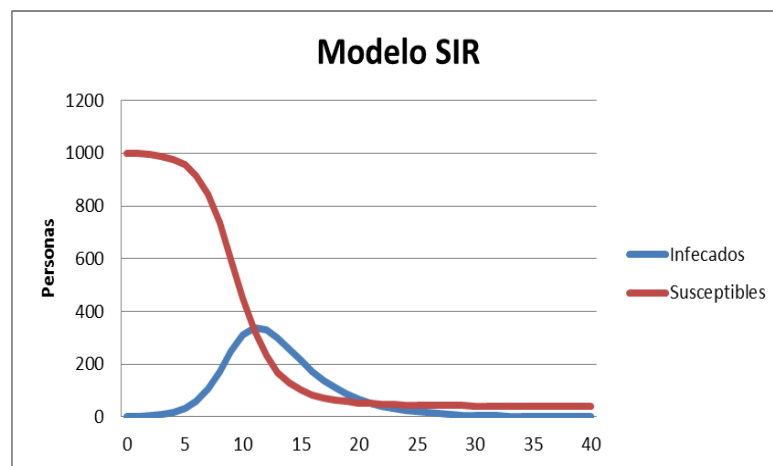


Figura 11. Modelo SIR los parámetros utilizados son $n=1\ 000$, $\lambda=1$ y $\mu=0.3$

El modelo SIR es adecuado cuando se hacen las siguientes asunciones:

- El tamaño de la población es fijo,
- La única forma de que una persona deje al grupo de susceptibles es que pase a ser infectado,

CAPITULO I

- La única forma que una persona deje el grupo de infectados es que se recupere de la enfermedad,
- Una vez que la persona se recupera, obtiene inmunidad a la enfermedad,
- La edad, sexo, estatus social y raza no afectan la probabilidad de ser infectado,
- No existe la inmunidad heredada,
- Los miembros de la población se mezclan de forma homogénea, esto es; tienen el mismo grado de interacción con todos.

1.4.4 Modelado de enfermedades transmitidas por vector

Las garrapatas son uno de los vectores más importantes de enfermedades zoonóticas en todo el mundo que llevan infecciones graves que pueden agotar las poblaciones de ganado y la vida silvestre, así como los seres humanos que infectan. En consecuencia se han desarrollado modelos matemáticos de enfermedades transmitidas por garrapatas considerando la dinámica particular de la garrapata como vector. Dentro de los modelos epidemiológicos SIR transmitidos por vectores hay dos modelos distintos, un SIS para los anfitriones y un SI para los vectores. Los anfitriones comienzan como susceptibles y pasan a la categoría infectado una vez que adquieren la enfermedad, sin embargo, cuando un huésped se recupera de la enfermedad, se convertirá inmediatamente susceptible a la

CAPITULO I

enfermedad de nuevo. Mientras que el vector susceptible se infecta, este ya no puede recuperarse, ya queda infectado y no puede cambiar de ese estado.

Los recientes aumentos en los brotes de enfermedades transmitidas por las garrapatas han conducido a un mayor interés en la comprensión y el control de epidemias relacionadas con estos vectores de transmisión. Modelos de enfermedades matemáticos suelen asumir tamaño de la población constante. Para enfermedades transmitidas por garrapatas, estos supuestos no siempre son válidos. El modelo de la enfermedad que aquí se presenta incorpora población de tamaños no constantes que utiliza un sistema de ecuaciones diferenciales. Donde luego numéricamente se explora la dinámica de la enfermedad cuando esta permite que los parámetros varíen espacialmente y temporalmente y considera la eficacia de diversas estrategias de control de garrapatas.

1.4.4.1 Modelo de GAFF

La Ehrlichiosis es causada por bacterias que pertenecen a la familia llamada Rickettsiae, las cuales ocasionan enfermedades graves en todo el mundo, tales como La Fiebre Manchada de las Montañas Rocosas y el Tifus. Todas estas enfermedades se propagan a los humanos por la mordedura de garrapatas, pulgas y ácaros [12].

CAPITULO I

Se considera un modelo de la dinámica de una infección transmitida por garrapatas en el caso de un único huésped, un solo patógeno, y una etapa de la vida de soltero.

En la Tabla 4, se muestran las variables que utiliza el Modelo de Gaff así como sus valores.

Tabla 4. Variables y parámetros que utiliza el Modelo de Gaff.

NAME	DESCRIPCION	VALOR
β	Tasa de crecimiento del huésped	0.2
$\hat{\beta}$	Tasa de crecimiento de la garrapata	0.75
K	Capacidad de carga del huésped por m ²	0.002 (bosque), 0.001 (hierva)
M	Máximo número de garrapatas por huésped	200
B	Tasa externa de mortalidad del huésped	0.01
$\hat{\delta}$	Tasa externa de mortalidad de la garrapata	0.01 (bosque), 0.1 (hierva)
A	Tasa de transmisión del huésped a la garrapata	0.2
\hat{A}	Tasa de transmisión de la garrapata al huésped	0.07
V	Tasa de recuperación del huésped	0

CAPITULO I

El modelo es apropiado para la garrapata estrella solitaria, porque esta garrapata tiene el mismo huésped preferido, el venado cola blanca, para todas las etapas de la vida, lo que reduce la necesidad de modelar múltiples etapas de la vida. En el modelo de la enfermedad transmitida por garrapatas, tenemos densidad de población para huésped (N) y garrapatas (V), así como la densidad de individuos en cada población que están infectados con la enfermedad Y y X , respectivamente, para los huéspedes y garrapatas [11]. Descripción del Modelo de Gaff:

$$\frac{dN}{dt} = \beta \left(\frac{K - N}{K} \right) N - bN$$

$$\frac{dV}{dt} = \hat{\beta} V \left(\frac{MN - V}{MN} \right) - \hat{b} V$$

$$\frac{dY}{dt} = A \left(\frac{N - Y}{N} \right) X - \beta \frac{NY}{K} - (b + \nu) Y$$

$$\frac{dX}{dt} = \hat{A} \left(\frac{Y}{N} \right) (V - X) - \hat{\beta} \frac{VX}{MN} - \hat{b} X$$

El modelo se utiliza para describir la interacción de las garrapatas estrella solitaria y sus anfitriones, el venado cola blanca, ya que sus poblaciones se infectan con el *E.chaffeensi* que causa la Ehrlichiosis Monocítica Humana (EMH). Tanto para los ciervos y las poblaciones de garrapatas, no asumimos ninguna estructura dentro de la

CAPITULO I

población, excepto para el estado de la infección. Se supone que el patógeno de la enfermedad pasa de una garrapata infectada a un huésped susceptible o de un huésped infectado a una garrapata susceptible durante una comida de sangre. El modelo no permite que las garrapatas se recuperen de la enfermedad, pero los huéspedes se recuperen a un ritmo determinado (ν) sin inmunidad duradera [11]. La ecuación 1 expresa la tasa de cambio poblacional el huésped.

$$\frac{dN}{dt} = \beta \left(\frac{K - N}{K} \right) N - bN \quad (1)$$

La ecuación describe la dinámica poblacional de los ciervos, lo que refleja el crecimiento de logística con la capacidad de carga (K) y una tasa de mortalidad externa (b) que se derivan de la caza o la eliminación de la zona [11].

$$\frac{dV}{dt} = \hat{\beta} V \left(\frac{MN - V}{MN} \right) - \hat{b} V \quad (2)$$

La población de garrapatas se describe en la ecuación 2. Como las garrapatas dependen de sus anfitriones para una comida de sangre, la población de garrapatas está

CAPITULO I

limitada por un número máximo de las garrapatas por huésped (M). La población de garrapatas también tiene una tasa de mortalidad externa (\hat{b}) [11].

$$\frac{dY}{dt} = A \left(\frac{N - Y}{N} \right) X - \beta \frac{NY}{K} - (b + \nu)Y \quad (3)$$

$$\frac{dY}{dt} = \hat{A} \left(\frac{Y}{N} \right) (V - X) - \beta \frac{VX}{MN} - \hat{b}X \quad (4)$$

El modelo de la enfermedad se rige por las ecuaciones 3 y 4. El primer término de las ecuaciones representa la transmisión de enfermedades. El segundo término, el del lado derecho de las ecuaciones, representa reducciones de huéspedes y vectores infectados como resultado de las interacciones competitivas dentro de cada especie [11].

No hay consenso en la literatura para cualquiera de los parámetros de este modelo, por lo que los parámetros se estiman por los valores de las regiones geográficas similares a la zona de Condado de Cumberland. Todas las cantidades y los resultados son por mes y por m^2 [11].

El parámetro K , densidad de población de ciervos pueden variar desde 7.5 hasta 40.0 por km^2 , de acuerdo con el tipo de habitat. Para este modelo, se supone 20 ciervos por km^2 , y por lo tanto, utilizamos la estimación del parámetro $K = 0.002$ ciervos por m^2 de una zona boscosa [13,14].

CAPITULO I

El parámetro M , número máximo de garrapatas por ciervos varía según la fase de la vida de la garrapata, pero la densidad media se estima en algún lugar entre 50 [13] y 400 [14] garrapatas por ciervo. Valor aproximado, $M = 200$ garrapatas por ciervo.

El parámetro $(\hat{\beta})$. Hay muchos factores que tienen impacto en el valor de $\hat{\beta}$, la tasa de natalidad del vector (garrapatas). La reproducción anual de las garrapatas depende de la temperatura, con un máximo de 5000 huevos a 23°C , con un promedio más cerca de 1000 huevos por hembra. Aproximadamente el 70% de estos huevos sobreviven [14], y suponemos que la mitad de la población es de sexo femenino.

La probabilidad de una garrapata de encontrar un anfitrión se estima en 0.03 por semana [14]. Las tasas de supervivencia fuera del huésped promedio entre 0.7 y 0.95 dependiendo del tipo de hábitat [16], y aquí usamos 0.85. La tasa de nacimiento $\hat{\beta}$ se estima que es el producto de todos estos factores, es decir:

$$\hat{\beta} = 0.5 * \frac{1000}{12} * 0.7 * 0.03 * 0.85 = 0.75$$

En el parámetro $\hat{\beta}$ se estima que la tasa de mortalidad es diez veces mayor en la hierba que en las zonas boscosas porque la humedad baja y temperaturas más altas de las zonas verdes reducen la supervivencia de garrapata [14]. Por lo tanto, sin las medidas de

CAPITULO I

control, se estima que en una zona boscosa $\hat{b} = 0.01$, mientras que en una zona de césped $\hat{b} = 0.1$.

El parámetro b es la tasa de mortalidad externa de los ciervos, y se le permite ser distinto de cero bajo el supuesto de que el área permite la caza. Esta tasa de mortalidad es estacional y depende de la velocidad de la caza permitida en la zona.

El parámetro β es la tasa de crecimiento para los anfitriones. Se establece en un valor arbitrario de 0.2. Suponemos que los ciervos no se recuperan de la rickettsia, es decir, $\nu = 0$.

Los parámetros A y \hat{A} . Estos son quizá los más difíciles de estimar con precisión, corresponden a las velocidades de transmisión A y \hat{A} . La probabilidad de infección a partir de un encuentro de garrapatas y ciervos no se ha estimado de forma explícita. Las tasas de transmisión se estima como $A = 0.02$ y $\hat{A} = 0.07$ [17].

Es importante tomar en cuenta que todos los parámetros del modelo deben ser no negativos para tener sentido biológico. De la ecuación 1, para la población de acogida para sobrevivir se requiere $\beta > b$, y de la ecuación 2, para la población de garrapatas, para sobrevivir se requiere $\hat{\beta} > \hat{b}$. La ecuación 5 representa la tasa reproductiva básica R_0 .

$$R_0 = A\hat{A} \frac{V * 1}{N * \hat{\beta}} \frac{1}{\beta + \nu} > 1 \quad (5)$$

CAPITULO I

Esto ahora puede ser visto como un producto de las tasas de infección, A y \hat{A} , la relación de equilibrio de las garrapatas a huéspedes, V^*/N^* , la duración media de la supervivencia de la garrapata, $\frac{1}{\beta}$ y la duración media de la supervivencia para el huésped combinada con la tasa de recuperación, $\frac{1}{\beta} + \nu$ [11].

1.4.5 Solución de modelos epidemiológicos

Una ecuación diferencial no necesariamente tiene solución, y aun si la tuviera, no siempre podemos expresarla en forma explícita o implícita; en muchos de los casos tendremos que utilizar un método de aproximación. Cuando existe solución a una ecuación diferencial, esta representa un conjunto de puntos en el plano cartesiano. Pero cuando no se tiene, se emplean procedimientos de ecuaciones diferenciales para obtener una sucesión de puntos distintos cuyas coordenadas se aproximen a las coordenadas de los puntos de la curva real de solución. Algunos de los métodos de aproximación más utilizados son el Método de Euler y el Método de Runge Kutta. Para este trabajo se utilizó este último por ser uno de los más exactos.

1.4.5.1 Método de Runge Kutta de 4to orden (RK4)

Uno de los procedimientos numéricos más conocidos y más exactos para obtener soluciones aproximadas para un problema de valor inicial de distintos órdenes es el método de Runge-Kutta [18]. Los métodos de Runge-Kutta son un conjunto de métodos implícitos y explícitos para solucionar las ecuaciones diferenciales ordinarias por medio de la aproximación, concretamente, del problema de valor inicial [18]. Las funciones de aproximación de Modelo de Runge-Kutta de 4to orden son:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6}(m_1 + 2m_2 + 2m_3 + m_4)$$

$$u_{n+1} = u_n + \frac{h}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)$$

dónde:

$$m_1 = u_n$$

$$m_2 = u_n + \frac{1}{2}hk_1$$

$$m_3 = u_n + \frac{1}{2}hk_2$$

$$m_4 = u_n + hk_3$$

$$k_1 = f(x_n, y_n, u_n)$$

$$k_2 = f\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hm_1, u_n + \frac{1}{2}hk_1\right)$$

$$k_3 = f\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}hm_2, u_n + \frac{1}{2}hk_2\right)$$

$$k_4 = f(x_n + h, y_n + hm_3, u_n + hk_3)$$

Con este método se resolvió el modelo Gaff que se presentara en siguiente capítulo.

CAPITULO I

1.5 Planteamiento del problema.

La experiencia con el brote de *Rickettsia* en la ciudad de Mexicali, el año 2009, aunado al del virus de la influenza AH1N1 y al terremoto sucedido el 4 de abril del 2010, pusieron en evidencia la vulnerabilidad de nuestro sistema de salud. Patógenos emergentes y reemergentes son en la actualidad una amenaza latente no solo en Mexicali, sino en todo el estado, y ambos lados de la frontera México-USA. La preocupación de los distintos sectores por mantener activa la vigilancia temprana contra posibles contingencias ha generado iniciativas binacionales para vigilancia y prevención conjunta; tal es el caso del consorcio Una Frontera Una Salud (OBOH, “One Border One Health”, por sus sigla en Inglés) el cual es una iniciativa binacional multisectorial para construir comunidades fronterizas más saludables, construyendo soluciones a riesgos de salud en la interface animal-humano-medio ambiente a lo largo de la frontera entre México y USA [22]. La coalición consiste de más 50 instituciones, ~30 de Estados Unidos y ~20 de México, de los sectores militar, gubernamental, público, privado y académicos. Esta fue creada el año 2011 y consiste de tres comités: Vigilancia, Informática y Entrenamiento y educación, los cuales están cooperando para diseñar e implementar el primer prototipo operacional para vigilancia y respuesta utilizando el paradigma de Una Salud [23]. Por su parte el comité de informática está desarrollando un sistema colaborativo multisectorial para simular la dispersión de patógenos en ambos lados de la frontera México-USA [24]. El sistema está siendo diseñado para albergar un conjunto de bases de datos relacionales multisectoriales distribuidas a lo largo de ambos lados de la frontera. Estas bases de datos pertenecen a

CAPITULO I

los miembros del OBOH. Un sistema de información geográfica basado en el web (WGISS) será el responsable de administrar la conectividad para el acceso de información compartida por las bases de datos. La Figura 12, muestra el esquema general de conectividad del sistema en desarrollo.



Figura 12. Un servidor implementado un sistema de información geográfica basada en el web administrara la conectividad entre 10 estados a lo largo de la frontera México-USA.

La entrada a la plataforma de simulación incluye información sobre variables del medio ambiente, ecología, biología y socioeconómicas, y es validada con información de eventos históricos de la región. La Figura 13, muestra un esquema de la plataforma de simulación.

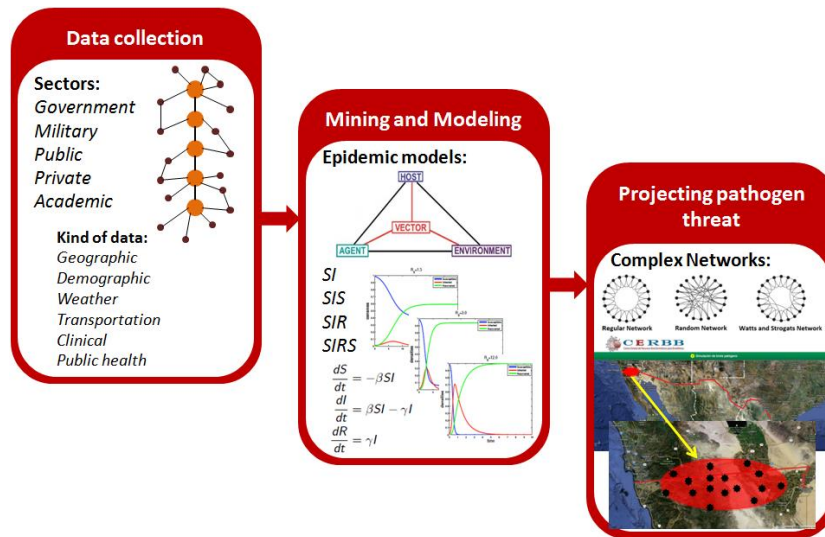


Figura 13. Plataforma de simulación. Datos son aplicados a modelos epidemiológicos y redes complejas son usadas para proyectar el área infectada.

En su estado actual, el sistema ejecuta simulaciones del estado de Baja California, y en especial de la ciudad de Mexicali. La primera meta es implementar modelos epidemiológicos para simular y proyectar eventos de riesgo en la ciudad, tales como brotes de Ricktsiosis, de influenza AH1N1 y de brotes de Dengue, entre otros. De esto que es necesario implementar dichos modelos con datos reales de la región. Este trabajo de tesis pretende resolver esta necesidad de una forma sistemática y modular, para ser incluida en el sistema que se encuentra en desarrollo.

CAPITULO I

1.6 Objetivos General.

El objetivo de este trabajo es adaptar el modelo Epidemiológico de Gaff a la Infección por Rickettsiosis en Perros y Garrapatas de Mexicali, Baja California, tomando en cuenta los eventos históricos de la región, y las condiciones actuales de población, con la finalidad de estudiar distintos escenarios epidemiológicos de la dispersión de Rickettsiosis, y poder diseñar estrategias de mitigación.

1.7 Objetivos Específicos

Los objetivos específicos del trabajo son:

1. Recopilar información lo más reciente posible sobre el panorama de salud en la ciudad de Mexicali, Baja California.
2. Adaptar el Modelo de Gaff a la infección de Garrapatas y Perros en la Ciudad de Mexicali, Baja California.
3. Analizar las variables del Modelo, seleccionar las más adecuadas y estimar sus valores reales para las condiciones de la ciudad de Mexicali.
4. Solucionar el Modelo Epidemiológico con el Método de Runge Kutta de 4to Orden
5. Analizar los Resultados.

II MODELO DE GAFF PARA SIMULAR LA INFECCION DE GARRAPATAS Y PERROS EN LA CIUDAD DE MEXICALI, BAJA CALIFORNIA

2.1 Parametrización

Para realizar la simulación de la infección de garrapatas y perros en la ciudad de Mexicali se utilizó el Modelo de Graff descrito en el apartado 1.4.4.1. Los valores de algunos parámetros fueron adoptados del trabajo original de Gaff, mientras que otros fueron estimados con información de la ciudad de Mexicali. A continuación se describe la forma en que los parámetros fueron calculados.

CAPITULO I

Los parámetros que fueron adoptados con los mismos valores del trabajo original de Gaff son los siguientes:

- La tasa de crecimiento de las garrapatas β , y la tasa de mortalidad de las garrapatas \hat{b} . Estos dos parámetros no se modificaron, pero en el caso de la tasa de mortalidad se seleccionó su valor de bosque, en vez del valor de la hierba, debido a que los cambios climáticos en la ciudad de Mexicali se asemejan más a los del bosque debido a los valores extremos en distintas estaciones del año.
- La capacidad de carga de huésped, M , de igual manera no se modificó, dejando el mismo valor promedio de 200 garrapatas por huésped.
- La tasa de recuperación, ν , dado que tanto el vector como el huésped no se recuperan de la *Rickettsia*.
- La tasa de transmisión del huésped a la garrapata A , y la tasa de transmisión de la garrapata a huésped \hat{A} .

Como se observa en las asignaciones anteriores, los parámetros relacionados con el vector no fueron modificados, debido a la falta de información veraz y experimental de la ciudad de Mexicali.

Los parámetros que fueron calculados con la información de la ciudad de Mexicali se describen a continuación:

CAPITULO I

- Tasa de crecimiento del huésped β . Para realizar esta estimación se utilizó la relación de 4.3 personas por perro, estimado para zonas rurales en México [25]. El cálculo se realizó con el censo de población de la Ciudad de Mexicali, reportada por INEGI.

La Tabla 5, y la Figura 14, muestran la población de la ciudad de Mexicali, de acuerdo con INEGI [19, 20,21].

Tabla 5. Censo población de Mexicali B.C. del 2005,2010 y 2015.

CENSO	AÑO 2005	AÑO 2010	AÑO 2015
Población	855,962	936,826	988417
total			

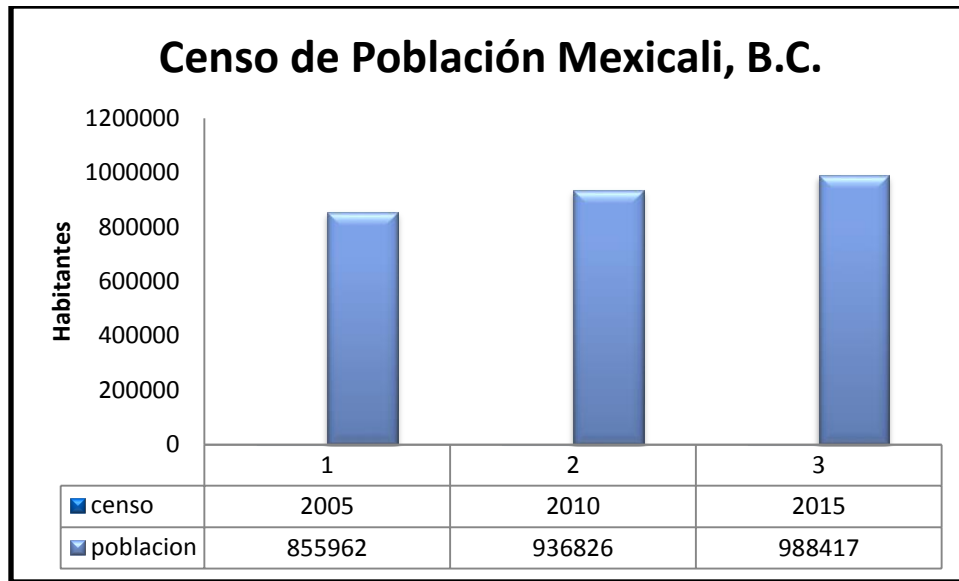


Figura 14. Censo de población de Mexicali B.C con datos del INEGI.

Con la recopilación de esta información se calculó los parámetros que se utilizaron para la realización de la simulación. Una vez teniendo el censo de población se calculó la estimación de los perros, utilizando la relación 4.3. La tabla 6 muestra las cantidades obtenidas.

Tabla 6. Estimación de perros con respecto al censo de población.

CENSO	POBLACION	ESTIMACION DE PERROS
2005	855,962	199,061
2010	936,826	217,864
2015	988,417	229,864

CAPITULO I

Esta estimación de perros se calculó de la siguiente forma:

$$855,962 * 1 / 4.3 = 199,061$$

Cantidad de población * un perro, sobre 4.3 personas.

Una vez que se obtuvo la estimación de perros respecto al censo de población de cada 5 años, se calculó la cantidad de perros por año, asumiendo un comportamiento lineal, y se obtuvo la tabla 7.

Tabla 7. Estimación de perros por año y su tasa de crecimiento.

AÑO	ESTIMACION DE PERROS	ESTIMACION POR AÑO	TASA DE CRECIMIENTO DEL NUMERO DE PERROS (%)
2016	232,945	3,080	1.340072

Para calcular el número de perros por año se tomó la estimación de perros del 2015 y se le restó la estimación de perros del 2005, dividiendo el resultado entre 10, que son los años transcurridos:

$$\text{Estimación de perros por año} = (229,864 - 199,061) / 10 = 3,080$$

CAPITULO I

Para realizar una estimación de los perros para el año 2016, se sumó el número estimado de perros por año a la cantidad del 2015, obteniendo:

$$\text{Estimación de perros en el 2016} = 229,864 + 3,080 = 232,945$$

Para estimar la tasa de crecimiento del número de perros por año, se tomó el número de perros estimados para el 2016, menos la estimación de perros del 2015, entre la estimación de perros del 2015; todo esto multiplicado por 100.

Tasa de crecimiento

$$= \frac{(\text{población al final del periodo} - \text{población al principio del periodo})}{\text{población al principio del periodo}}$$

$$((232,945 - 229,864) / 229,864) * 100 = 1.340072 = \beta$$

Este valor fue utilizado, en el modelo de Gaff, como parámetro β , tasa de crecimiento del huésped.

- Capacidad de carga del huésped por m^2 K . Para obtener este parámetro se realizó lo siguiente: se investigó la superficie territorial de Mexicali, la cual con el censo de población y la estimación de los Perros del 2015 se realizaron los siguientes cálculos y estimaciones, como se muestra en la Tabla 8.

CAPITULO I

Tabla 8. Censo de población, Estimación de Perros y Superficie de Mexicali, B.C.

Censo	Población	Estimación de Perros	Superficie (km ²)
2015	988,417	229,864	14,541

El parámetro K se calculó dividiendo la estimación de perros entre la superficie territorial, como se muestra a continuación:

$$K = 229,864 / 14,541 = 15.8079 \text{ km}^2$$

El modelo de Gaff, menciona que para calcular su parámetro K se tiene una relación de 20 huéspedes por km² por lo que $K = 0.002$, con nuestro cálculo se tiene una relación de 15.81 perros por km² por lo que la estimación de $K = 0.001581$.

- Por último, la tasa de mortalidad del huésped b . Debido a que no se tiene un valor estimado de la ciudad de Mexicali, para este parámetro, se calculó de forma indirecta asumiendo que la razón entre la tasa de crecimiento del número de huéspedes β , sobre la tasa de mortalidad del huésped b , tiene el mismo valor en la ciudad de Mexicali, comparado con las condiciones del trabajo original de Gaff. Obteniendo esta razón con los valores originales, es posible igualar la razón de la

CAPITULO I

ciudad de Mexicali, en la cual el valor b , sería el valor por despejar y obtener. El cálculo se realizó de la siguiente forma:

La razón tomando los valores originales del trabajo de Gaff es la siguiente:

$$\frac{\beta}{b} = \frac{0.2}{0.01} = 20$$

En el caso de la ciudad de Mexicali, el valor previamente calculado es $\beta = 0.1340072$, presentado en la tabla 7. De esto que la razón de ambas tasa para la ciudad de Mexicali se expresaría de la siguiente forma:

$$\frac{\beta}{b} = \frac{0.1340072}{b} = 20$$

Al despejar b de la expresión anterior obtenemos el siguiente valor para la tasa de mortalidad del huésped:

$$b = \frac{0.1340072}{20} = 0.00670036$$

CAPITULO I

La Tabla 9, muestran el conjunto de los valores de los parámetros del modelo de Gaff con su valor original y con los valores estimados para la ciudad de Mexicali que se han calculado hasta el momento.

Tabla 9. Parámetros calculados, para la simulación del modelo

PARAMETRO	DESCRIPCION	VALOR MEXICALI
β	Tasa de crecimiento del número de huéspedes	0.1340072
$\hat{\beta}$	Tasa de crecimiento de garrapatas	0.75
K	Capacidad de carga del huésped por m ²	0.001581
M	Número máximo de garrapatas por huésped	200
b	Tasa de mortalidad del huésped	0.0067
\hat{b}	Tasa de mortalidad de garrapatas (bosque, primavera y otoño)	0.01
A	Velocidad de transmisión de garrapatas a huésped	0.02
\hat{A}	Velocidad de transmisión de huésped a garrapatas	0.07
V	Tasa de recuperación de huésped	0

CAPITULO I

Una vez que se obtuvieron los parámetros, iniciamos el cálculo de la población inicial del huésped N, la población inicial de las garrapatas V, la población inicial del huésped infectado Y la población inicial de las garrapatas infectadas X, con las siguientes formulas, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 10.

Población inicial huésped.

$$N^* = K \left(1 - \frac{b}{\beta}\right)$$

Población inicial garrapatas

$$V^* = MK \left(1 - \frac{b}{\beta}\right) \left(1 - \frac{\hat{b}}{\hat{\beta}}\right)$$

Población inicial huésped infectado

$$Y^* = \frac{K(b - \beta)(\hat{\beta}^2[\beta + v] + A\hat{A}M[\hat{b} - \hat{\beta}])}{\hat{A}\beta(MA[\hat{\beta} - \hat{b}] + \hat{\beta}[\beta + v])}$$

Población inicial garrapata infectada

$$X^* = \frac{K(b - \beta)(\hat{\beta}^2[\beta + v] + A\hat{A}M[\hat{b} - \hat{\beta}])}{A\beta\hat{\beta}(\hat{A} + \hat{\beta})}$$

CAPITULO I

Tabla 10. Poblaciones Iniciales de Perros y Garrapatas susceptibles e infectados.

PARAMETRO	DESCRIPCION	VALOR
		MEXICALI
N	Población inicial de huéspedes	0.00150176
V	Población inicial de garrapatas	0.29634730
Y	Población inicial de huéspedes infectado	0.00092404
X	Población inicial de garrapatas infectadas	0.016094587

Con los valores de población iniciales, se encuentra completo el cuadro con los parámetros que serán utilizados en el modelo con la adaptación de los valores de Mexicali, B.C. como se muestra en la Tabla 11.

Tabla 11. Parámetro completo Modelo de Gaff y valores de Mexicali.

PARAMETRO	DESCRIPCION	VALOR GAFF	VALOR MEXICALI
β	Tasa de crecimiento del número de huéspedes	0.2	0.1340072

CAPITULO I

β	Tasa de crecimiento de garrapatas	0.75	0.75
K	Capacidad de carga del huésped por m ²	0.001	0.001581
M	Número máximo de garrapatas por huésped	200	200
b	Tasa de mortalidad del huésped	0.01	0.0067
\hat{b}	Tasa de mortalidad de garrapatas (bosque, primavera y otoño)	0.01	0.01
A	Velocidad de transmisión de garrapatas a huésped	0.02	0.02
\hat{A}	Velocidad de transmisión de huésped a garrapatas	0.07	0.07
V	Tasa de recuperación de huésped	0	0
N	Población inicial de huéspedes	0.001	0.0015017
V	Población inicial de garrapatas	0.3	0.29634
Y	Población inicial de huéspedes infectado	0.00001	0.000924
X	Población inicial de garrapatas infectadas	0.0001	0.0160945

CAPITULO I

2.2 Implementación del modelo de Gaff

Una vez obtenidos los valores de los parámetros para la simulación, el modelo de Gaff fue resuelto utilizando el Método de Runge Kutta de 4to orden. Se implementaron las ecuaciones diferenciales de cada una de las tasas de cambio poblacional tanto del vector (garrapata) con del huésped (perro).

Como ejemplo, en una iteración para la fórmula de la tasa de cambio para la población del huésped:

$$\frac{dN}{dt} = \beta \left(\frac{K - N}{K} \right) N - bN$$

Para la variable m1, se resuelve su función de la siguiente forma:

$$m1 = 0.1340072 \left(\frac{0.001581 - 0.0015019}{0.001581} \right) 0.0015019 - (0.00670036 * 0.0015019) = 3.2347E - 08$$

De la misma forma es resulta cada una de las variables m2, m3 y m4. Y, su correspondiente variables k1, k2, k3 y k4 para la ecuación de la tasa de cambio poblacional del vector.

Portapapeles		Fr	Fuente	Fr	Alineación	Fr	Número	Fr	Estilos			
A24			f_m									
A		B		C	D	E	F	G	H	I		
1	simbolo	descripcion	valor	t(n)	(N)s(host)	(V)s (garrapatas)	(V)s(host)	(V)s (garrapatas)	(V)s(host)	(X)s(garrapatas)		
2	h		1	0	0.0015017	0.29634	0.000924	0.0160945				
3	B	tasa de crecimiento huéspedes	0.134007	1	0.00150173	0.296339446	0.000924023	0.016094245				
4	B'	tasa de crecimiento garrapatas	0.75	2	0.001501757	0.296342088	0.00092404	0.016094301				
5	K	capacidad de carga del huésped por m2	0.001581	3	0.001501781	0.296345914	0.000924054	0.016094466				
6				4	0.001501801	0.29635	0.000924066	0.016094663				
7	M	numero maximo de garrapatas por huésped	200	5	0.00150182	0.296353941	0.000924077	0.016094861				
8	b	tasa de mortalidad del huésped	0.0067	6	0.001501836	0.296357576	0.000924086	0.016095047				
9	b'	tasa de mortalidad garrapata (bosque)	0.01	7	0.00150185	0.296360855	0.000924095	0.016095218				
10				8	0.001501862	0.29636378	0.000924103	0.016095374				
11	A	velocidad de transmision de huésped a garratas	0.02	9	0.001501873	0.296366373	0.00092411	0.016095514				
12	A'	velocidad de transmision de garrapata a huésped	0.07	10	0.001501883	0.296368665	0.000924116	0.016095641				
13	V	tasa de recuperacion del huésped	0	11	0.001501891	0.296370687	0.000924121	0.016095755				
14	N	Población Inicial de huéspedes	0.0015017	12	0.001501899	0.29637247	0.000924126	0.016095857				
15	V	Población Inicial de garrapatas	0.29634	13	0.001501906	0.29637404	0.000924131	0.016095948				
16	Y	Población Inicial de huéspedes infectados	0.000924	14	0.001501911	0.296375423	0.000924135	0.01609603				
17	X	población Inicial de garrapatas infectadas	0.0160945	15	0.001501916	0.296376641	0.000924138	0.016096102				
18				16	0.001501921	0.296377714	0.000924142	0.016096168				
19				17	0.001501925	0.296378658	0.000924144	0.016096225				
20				18	0.001501928	0.29637949	0.000924147	0.016096277				
21		$\frac{dN}{dt} = \beta \left(\frac{K-N}{K} \right) N - bN,$	(1)	19	0.001501932	0.296380222	0.000924149	0.016096323				
22		$\frac{dV}{dt} = \beta V \left(\frac{M/N-V}{M/N} \right) - bV,$	(2)	20	0.001501934	0.296380867	0.000924151	0.016096364				
23		$\frac{dY}{dt} = a \left(\frac{N-Y}{N} \right) X - \beta \frac{NY}{K} - (b+\gamma)Y,$	(3)	21	0.001501937	0.296381434	0.000924153	0.0160964				
24		$\frac{dX}{dt} = \lambda \left(\frac{Y}{N} \right) (V-X) - \beta \frac{VX}{M/N} - bX,$	(4)	22	0.001501939	0.296381934	0.000924155	0.016096433				
25				23	0.001501941	0.296382374	0.000924156	0.016096461				
26				24	0.001501942	0.296382761	0.000924157	0.016096487				

Figura 15. Implementación del método de Runge Kutta de 4to orden. Valores resultantes en las variables iterativas.

CAPITULO I

Ya calculada cada una de las variables se pueden resolver las funciones de aproximación de cada una de las tasas de cambio de nuestro modelo:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{h}{6}(m_1 + 2m_2 + 2m_3 + m_4)$$

En la figura 15, se observa el resultado de la tasa de cambio poblacional del huésped, N , la tasa de cambio poblacional del vector, V , la tasa de cambio poblacional del huésped infectado es Y , y la tasa de cambio poblacional del vector infectado, X .

III PRUEBAS Y RESULTADOS

En este capítulo se presentan las pruebas, y se analizan los resultados de la simulación de la infección por *Rickettsia* de garrapatas y perros, utilizando el modelo de Gaff, realizadas para la ciudad de Mexicali, Baja California. Para resolver el modelo se usó el método de Runge Kutta de 4to orden.

Para cada simulación se obtuvo el crecimiento de la cantidad de perros por m^2 , con respecto al tiempo, el crecimiento en la cantidad de garrapatas, por m^2 , la cantidad de perros infectados, con respecto al tiempo, y la cantidad de garrapatas infectadas, con respecto al tiempo. El modelo no considera huéspedes ni garrapatas recuperadas de la infección, por lo que una vez infectadas permanecen en ese estado de por vida. A continuación se presentan las gráficas de resultados:

CAPITULO III

3.1 Crecimiento de la población de perros, con respecto al tiempo.

La Figura 16. Muestra la gráfica resultante del crecimiento de la cantidad de perros en Mexicali, con respecto a tiempo.

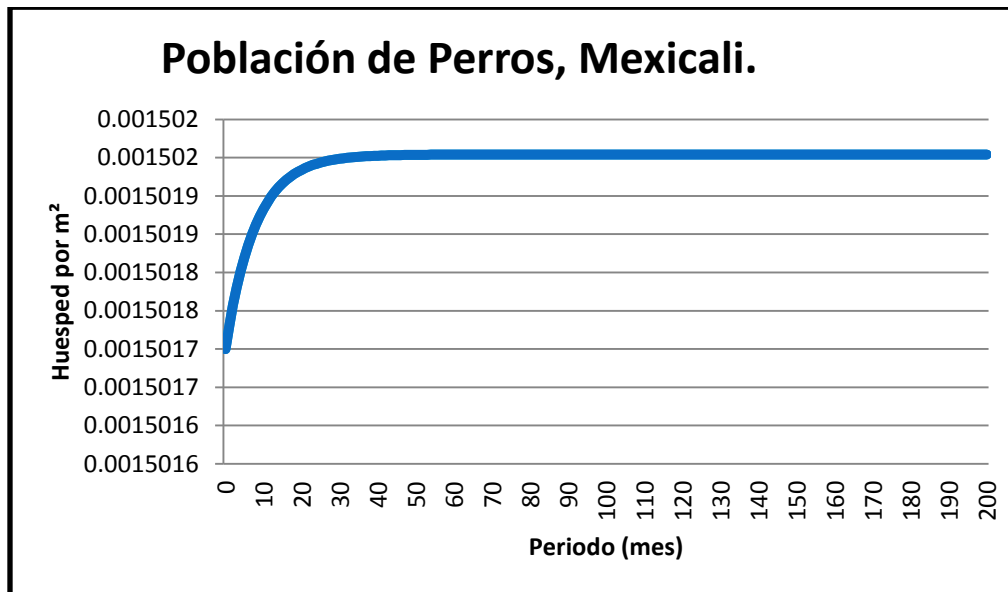


Figura 16. Gráfica de crecimiento del número de perros N por m^2 en el tiempo.

La figura 16, presenta una tendencia monótonamente creciente en el número de perros por m^2 , con respecto a tiempo. Como lo indica el modelo (ecuación 1), el valor de la tasa de cambio del número de perros por m^2 depende de la población actual, de la tasa de crecimiento, de la tasa de mortalidad y de la capacidad de carga por m^2 .

3.2 Crecimiento de la población de garrapatas, con respecto al tiempo.

La Figura 17, muestra la gráfica resultante del crecimiento de la cantidad de garrapatas en Mexicali, con respecto a tiempo.

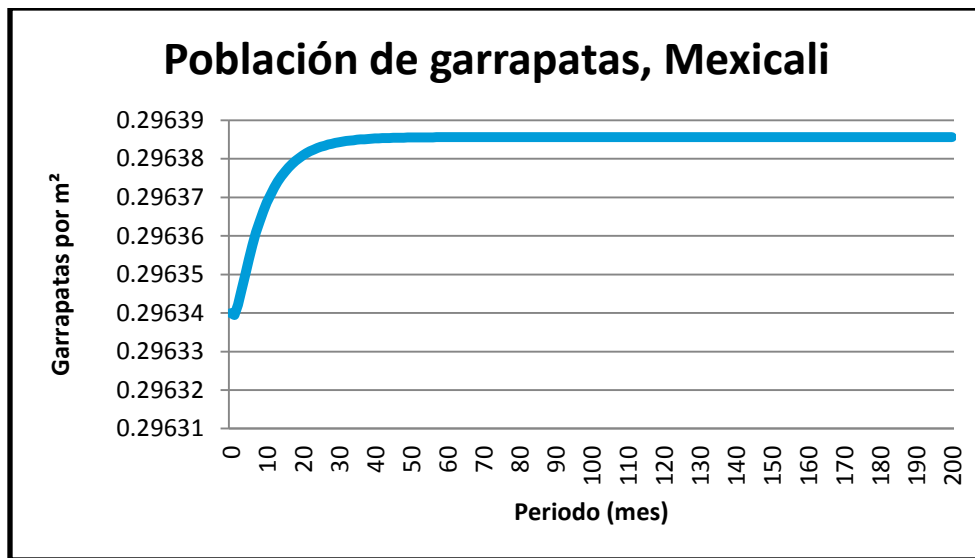


Figura 17. Gráfica del número de garrapatas V , por m^2 en el tiempo.

En la figura 17, presentan el mismo comportamiento, un aumento drástico en los primeros ~ 10 meses, y después el número de garrapatas sigue aumentando de una forma monótona, a través del tiempo.

3.3 Crecimiento de la población de perros infectados, con respecto al tiempo.

La Figura 18, muestra las gráficas resultantes del crecimiento del número de perros infectados con *Rickettsia* en Mexicali, con respecto a tiempo.

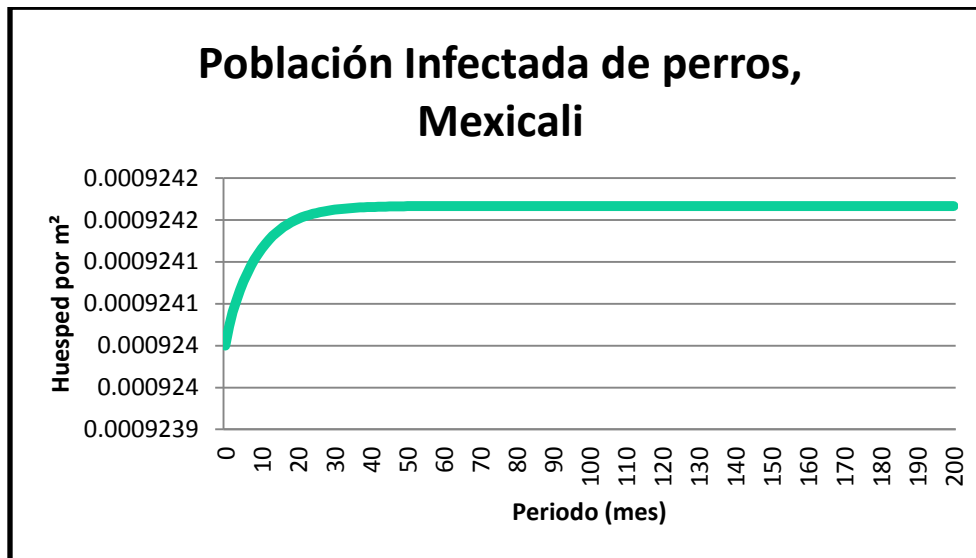


Figura 18. Gráfica del número de perros infectados, Y , por m^2 en el tiempo.

En la Figura 18, se observa que el número de perros infectados tiene un aumento drástico que va desde 0 hasta ~ 0.0009242 perros por m^2 en los primeros ~ 25 meses, y después empieza a crecer de una forma monótonamente lenta, sin caer por debajo de los 0.0009242 perros infectados por m^2 .

3.4 Crecimiento de la población de garrapatas infectadas, con respecto al tiempo.

La Figura 19, muestra la gráfica resultante del crecimiento del número de garrapatas infectadas con Rickettsia en Mexicali, con respecto a tiempo.

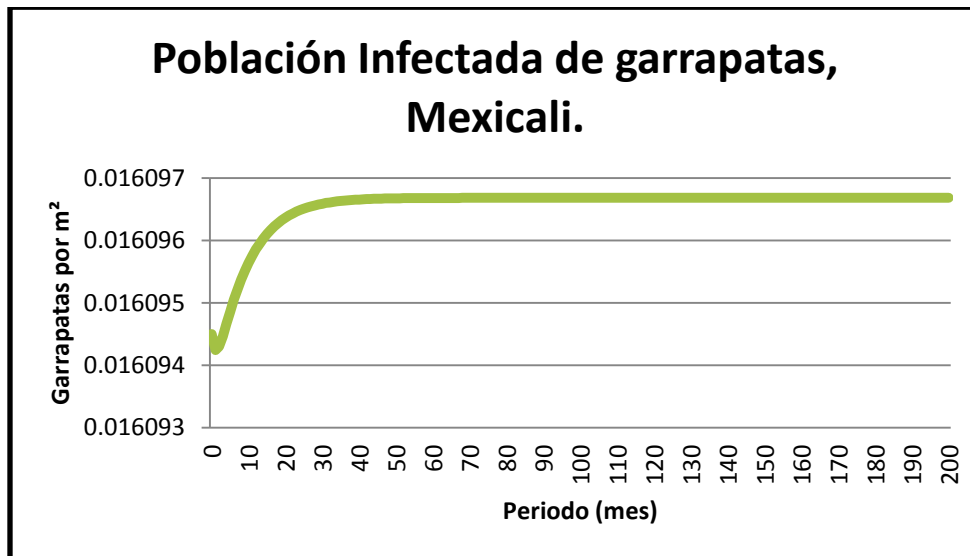


Figura 19. Gráfica del número de garrapatas infectadas de Rickettsia por m² en el tiempo.

En la figura podemos observar que el patrón de comportamiento del número de garrapatas infectadas con Rickettsia es muy parecido al comportamiento del número de perros infectado, solo que con proporciones distintas. Para Mexicali el número de infecciones disminuye muy levemente en los primeros 2 meses, posteriormente aumenta de una forma drástica en los primeros ~25 meses. Esta va de 0 garrapatas infectadas por m² a ~0.016096, presentando un crecimiento monótonico por debajo de ~0.016097 infecciones por m².

CAPITULO III

3.5 Poblaciones de perros y garrapatas.

En las siguientes tablas se presentan los resultados del comportamiento de las poblaciones de perros y garrapatas, en población total y en infectados a través del tiempo.

Tabla 12. Población de perros totales e infectados en el tiempo

LOCALIDAD	POBLACION	SUBPOBLACION	LINEA BASE	200 MESES
Mexicali	Perros	Total	3,080	3,081
		Infectados	1,895	1,895

Tabla 13. Población de garrapatas totales e infectadas en el tiempo

LOCALIDAD	POBLACION	SUBPOBLACION	LINEA BASE	200 MESES
Mexicali	Garrapatas	Total	765,833	765,951
		Infectados	41,592	41,598

3.5 Número reproductivo básico R_0 .

La estimación del número reproductivo básico R_0 , es esencial cuando se presenta una epidemia ya que estima la velocidad con que la enfermedad puede propagarse en una población determinada. Para este modelo de Gaff se tiene la siguiente formula.

$$R_0 = A \hat{A} \frac{V * 1}{N * ^ \beta} \frac{1}{\beta + \nu} > 1$$

CAPITULO III

Como resultado tenemos que:

$$R_0 = 2.74$$

$$R_0 > 1$$

Esto nos indica que la infección puede llegar a propagarse en la población y provocar una epidemia, mientras más grande sea el número más agresiva es la enfermedad. Como resultado del estudio podemos observar, que la Rickettsia es una enfermedad letal, y si no es controlada oportunamente se puede convertir en epidemia. A partir de los primeros brotes significativos en la Ciudad de Mexicali, se han desarrollado diferentes estrategias y estudios respecto a la enfermedad minimizando el número de casos de personas afectadas, como se pudo ver anteriormente en la figura 5, sin embargo la figura muestra que el 2015 el número de caso confirmados subió significativamente, alertando de nuevo a la población.

IV CONCLUSIONES

4.1 Conclusiones

Como objetivo general de este proyecto de tesis doctorado, se propuso adaptar el modelo Epidemiológico de Gaff a la Infección por Rickettsiosis en Perros y Garrapatas de Mexicali, Baja California, tomando en cuenta los eventos históricos de la región, y las condiciones actuales de población. Para lograr este objetivo, se estudiaron los modelos epidemiológicos, y en especial el modelo GAFF, que el que más se adapta al problema de infección den la ciudad de Mexicali; debido a que modela la tasas de cambio población de los perros y de las garrapatas y la tasa de cambio de la población infectada de los perros y las garrapatas. Este modelo se resolvió utilizando el método de Runge Kutta, donde se realizaron simulaciones, modificando solo los parámetros relacionados con la tasa de mortalidad del perro, la tasa de crecimiento de los perros, y la capacidad de carga. Estos parámetros fueron modificados de acuerdo a los datos proporcionados por el INEGI

CAPITULO IV

y Gobierno del Estado. Las estimaciones se realizaron con datos de la Ciudad de Mexicali. Las gráficas resultantes nos muestran el comportamiento de las poblaciones de perros y garrapatas, totales como infectados, por mes. Observamos cómo, tanto el total de perros estimados como el de infectados, crece en los primeros ~30 meses y después se mantiene con un crecimiento monótonamente creciente muy lento. Esto nos indica, que el modelo predice como los perros infectados por *Rickettsia* aumenta muy lentamente, por lo que se mantiene la enfermedad. La gráfica de la población total de garrapatas inicia con una cantidad de ~0.29634 garrapatas por m² y aumenta hasta en los primeros ~20 meses; mientras que las infectadas suben y se mantienen.

Con esto se puede observar que a través del tiempo la enfermedad persiste de una forma lineal así como el crecimiento poblacional de perros y garrapatas. El modelo muestra que tanto las garrapatas como los perros a través del tiempo mantienen la enfermedad activa y esto puede ser letal para los humanos. Como se muestra en el capítulo anterior el R_0 (Número Reproductivo Básico) para este análisis nos dio como resultando $R_0 = 2.74$, lo cual nos indica que la infección por Rickettsiosis puede propagarse de una manera rápida en la población provocando una epidemia, pero también cabe señalar que actualmente Estado cuenta con brigadas de información, así como campañas de roció en las colonias más vulnerables, esta problemática no radica solo en la enfermedad si no en concientizar a la población de sus hábitos de higiene, así como en el de sus mascotas, porque aunque la enfermedad es letal también se tiene certeza que una detección oportuna puede evitar la muerte.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Comité de Planeación para el Desarrollo del Estado de Baja California (COPLADE). Actualización Programa Sectorial de salud 2015-2019. Descargado de internet el 11 de mayo de 2018.
<http://www.copladebc.gob.mx/programas/sectoriales/Programa%20Sectorial%20de%20Salud.pdf>
- [2] Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Principales causas de mortalidad por residencia habitual, grupos de edad y sexo del fallecido. Recuperado el 11 de mayo de 2018 de:
<http://www.inegi.org.mx/est/contenidos/proyectos/registros/vitales/mortalidad/tabulados/ConsultaMortalidad.asp>
- [3] 3er Informe de Gobierno en Baja California Vamos por Buen Camino 2016. Sociedad Saludable. Descargado de internet el 11 de mayo de 2018.
<http://www.bajacalifornia.gob.mx/3erInformeBC/pdf/Eje%20%20Sociedad%20Saludable.pdf>
- [4] Secretaria de Salud. Primera Edición, 2001. Programa de Acción Enfermedades Transmitidas por Vector.
- [5] Secretaria de Salud del Estado de Baja California. Panorama Epidemiológico. Rickettsiosis en Baja California año 2016. Descargado de Internet el 12 de mayo de 2018.
<http://www.cenaprece.salud.gob.mx/programas/interior/zoonosis/descargas/pdf/ActualizacionEpidemiologicaRickettsiosisBC.pdf>
- [6] Quintero, V.J 1 ,Hidalgo, M, Rodas, González. J. 2012. Rickettsiosis, una enfermedad letal emergente y re-emergente en Colombia. Vol. 17 N° 1: 82-99. Recuperado el 14 de mayo del 2018 de:
<http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/scientarium/article/viewFile/2485/1764>
- [7] J.A. Herrero, E. García-Vázquez, A. Hernández y J. Gómez. 2010. Infecciones por Rickettsias y fiebre Q. Servicio de Medicina Interna-Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia. España.
- [8] Montesinos-López OA, Hernández-Suárez CM. 2007. Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. Salud Publica Mex; 49:218-226.
- [9] Guangping Huang and Ling Li. A mathematical model of infectious diseases. Annals of operations research, 168:41–80, 2008.

- [10] M.G. Roberts and J. A. P. Heesterbeek. 2003 *Mathematical Models in Epidemiology in Mathematical Models*. Eolss Publishers, Oxford, UK.
- [11] Gaff, H., & Gross, L. J. 2006. Modeling Tick-Borne Disease: A Metapopulation Model. *Mathematical Biology* , 69, 265-288.
- [12] Gaff, H., & Schaefer, E. 2010. *Metapopulation Models in Tick-Borne Disease Transmission Modelling*. Modelling parasite transmission and control (pp. 51-65). New York, N.Y.: Springer Science+Business Media ;.
- [13] Davidson, W.R., Siefken, D.A., Creekmore, L.H., 1994. Seasonal and annual abundance of *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) in central Georgia. *J. Med. Entomol.* 31, 67– 71.
- [14] Mount, G.A., Haile, D.G., Barnard, D.R., Daniels, E., 1993. New version of LSTSIM for computer simulation of *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) population dynamics. *J. Med. Entomol.* 30, 843–857.
- [15] Lockhart, J.M., Davidson, W.R., Stallknecht, D.E., Dawson, J.E., 1996. Site-specific geographic association between *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae) infestations and Ehrlichia chaffeensis-reactive (Rickettsiales: Ehrlichieae) antibodies in white-tailed deer. *J. Med. Entomol.* 33, 153–158.
- [16] Paddock, C.D., Childs, J.E., 2003. Ehrlichia chaffeensis: A prototypical emerging pathogen. *Clin. Microbiol. Rev.* 16, 37–64.
- [17] Ewing, S.A., Dawson, J.E., Kocan, A.A., Barker, R.W., Warner, C.K., Panciera, R.J., Fox, J.C., Kocan, K.M., Blouin, E.F., 1995. Experimental transmission of Ehrlichia chaffeensis (Rickettsiales: Ehrlichieae) among white-tailed deer by *Amblyomma americanum* (Acari: Ixodidae). *J. Med. Entomol.* 32, 368–374.
- [18] Zill.G, Dennis,Cullen.R,Michael.2008. Ecuaciones Diferenciales. Matemáticas Avanzadas Para Ingeniería, Vol.1. Mc Graw Hill, Tercera edición. 280-286
- [19] INEGI (2005). *Conteo de Población y Vivienda 2005*. México: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Recuperado el 24 de abril del 2018 de: http://www.inegi.org.mx/est/lista_cubos/consulta.aspx?p=pob&c=2
- [20] INEGI (2010). *Censo de Población y Vivienda 2010*. México: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Recuperado el 24 de abril del 2018 de: http://www.inegi.org.mx/est/lista_cubos/consulta.aspx?p=pob&c=1

- [21] INEGI(2015), Información de México para niños. México: Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Recuperado el 24 de abril del 2018 de: <http://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/bc/poblacion/>
- [22] One Border One Health. A California-Baja California Network. Página de Internet: <http://www.oneborderonehealth.com/>
- [23] One Health Initiative. Página de Internet: <http://www.onehealthinitiative.com/>
- [24] Villa-Angulo Rafael. Progres on a One Border One Health binational, multi-sectorial collaborative system fo simulating the spread of pathogens at the USA-Mexico frontier. Proceeding s of the PMAC 2013, Tailandia.
- [25] Daniel B. Fishbein, et all. Prevention of canine rabies in rural Mexico: An epidemiologic study of vaccination campaings. Trop Me Hyg. 47(3), 1992.