



ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL VICERECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN (Internos, Semilla, Inter y Multidisciplinarios, Externos):

| |
|---|
| Área del proyecto: Ciencias Básicas <input type="checkbox"/> Ciencias Aplicadas <input checked="" type="checkbox"/> |
| FACULTAD: Ciencias |
| DEPARTAMENTO: Matemática / ModeMat |
| LINEA DE INVESTIGACIÓN: Modelización matemática y cálculo científico; y Optimización matemática y control (verificable en el SAEW) |

1 Proyecto de Investigación

Título: OPTIMIZACIÓN DE ESTRATEGIAS DE CONTROL DE MALARIA EN EL TERRITORIO ECUATORIANO MEDIANTE MODELOS DE CONTROL ÓPTIMO Y SIMULACIÓN MATEMÁTICA

Resumen del proyecto (máximo 200 palabras)

La malaria es causada por un protozooario del género *Plasmodium*, y se transmite a los humanos a través del mosquito *Anopheles*. Las poblaciones en riesgo de contraer malaria habitan en áreas vulnerables de clima tropical, por exposición a los mosquitos portadores del protozooario. Los primeros síntomas de la malaria son similares a los de la gripe común: dolor de cabeza y articulaciones, fiebre, etc. Cuando la enfermedad pasa a una fase avanzada provoca anemia, problemas con el hígado e incluso la muerte.

Al momento, Ecuador se encuentra en la *fase de pre-eliminación* de la malaria, según el informe anual de la Organización Mundial de la Salud [WHO, 2013]. Reducir la población de mosquitos que transmite la enfermedad y la exposición de los seres humanos a los mosquitos infectados son las principales estrategias para eliminar la enfermedad. En este proyecto proponemos el diseño y simulación de un modelo de control óptimo de ecuaciones SEIR (Susceptibles-Expuestos-Infectados-Removidos) para las dos poblaciones de interés: humanos y mosquitos. Se utilizarán variables de control que representan las estrategias tales como fumigación y disminución de la tasa de transmisión de la enfermedad, que consisten en la aplicación de mosquiteros tratados con pesticida de larga y corta duración, conforme a las recomendaciones de la OMS.

Palabras clave (3-5): Modelos Epidemiológicos, Malaria, Control Óptimo, Simulaciones Numéricas.

2 Datos personales y académicos del Director del Proyecto

| |
|--------------------------|
| Apellidos: MERINO ROSERO |
| Nombres: PEDRO MARTÍN |

3 Datos personales y académicos del Docente colaborador

Ninguno



ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL

VICERECTORADO DE

INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL



4 Objetivos, hipótesis y resultados esperados de esta propuesta de investigación

- Objetivos:

▪ General

Desarrollar y simular numéricamente un modelo de control epidemiológico de malaria para zonas vulnerables en el territorio ecuatoriano, que sirva como herramienta de apoyo en toma de decisiones a las entidades a cargo de la erradicación de la enfermedad.

▪ Específicos

- Desarrollar un modelo epidemiológico que capture la dinámica de las dos poblaciones involucradas en el ciclo de la transmisión de malaria.
- Formular un problema de optimización de las estrategias utilizadas para el control de la transmisión de la enfermedad y de la población del vector; además que tome en cuenta los costos de la aplicación de las estrategias seleccionadas.
- Estudiar el modelo planteado respecto al análisis de estabilidad de soluciones tanto de equilibrio libre de infección como endémico.
- Realizar simulaciones numéricas para distintos escenarios epidemiológicos y potencialidades del modelo utilizando datos disponibles proporcionados por institutos de investigación de enfermedades infecciosas, que consituyan una herramienta de apoyo al INSPI en la aplicación de estrategias de control de la malaria.

- Hipótesis

- Es posible formular modelos matemáticos que capturen la dinámica de transmisión de la malaria en zonas vulnerables del Ecuador; así como determinar una combinación de estrategias óptimas del uso mosquiteros y fumigación en hogares, reduciendo al mínimo los costos de implementación de las mismas.

- Resultados esperados

- Un marco de referencia científico para el análisis de estrategias de erradicación de la malaria, basado en un modelo matemático, que sirva como herramienta al Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI), para la evaluación de la efectividad y definición de calendarios en la aplicación de dichas estrategias.
- Al menos una publicación científica que será enviada para publicación a una revista indexada internacional registrada en las bases de datos de Zentrablatt o Matscinet.
- Presentación de los resultados en seminarios y congresos de investigación.
- Vinculación de estudiantes en investigación mediante tesis de grado.
- Códigos computacionales de la implementación del modelo, disponibles para los usuarios interesados en su uso y desarrollo posterior.

- Potenciales Usuarios

- Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (INSPI).

5 Relevancia de esta propuesta de investigación con los objetivos científicos del departamento y su Línea de Investigación.

Este proyecto se enmarca en dos de las líneas de investigación definidas por el Departamento de Matemática: Optimización Matemática y Control, y Modelización Matemática y Cálculo Científico. En particular, el desarrollo de modelos matemáticos de epidemiología y su simulación numérica fortalece la investigación del Departamento de Matemática y del Centro de Modelización Matemática de la Escuela Politécnica Nacional: ModeMat, en el área de biociencias.

Este proyecto tendrá cooperación directa con el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública (ver documento adjunto 1), por cuanto es un proyecto multidisciplinario de las ciencias biológicas y matemáticas aplicadas. Este proyecto, establecerá un contacto inicial con dicha institución, que servirá para la colaboración científica entre ambas instituciones, mediante la propuesta futura de proyectos de investigación con mayor alcance e impacto, tanto científico como en la salud pública; partiendo de las necesidades de modelización en áreas de interés que lleva a cabo el INSPI.



ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL

VICERECTORADO DE

INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL



6 Descripción del proyecto, metodología, cronograma de trabajo y justificación del equipo requerido

- Descripción del proyecto (Máximo una carilla)

En el año 2001, el Ecuador presentó cerca de 120 000 casos de malaria. En los últimos diez años éstos se redujeron a menos de 20 000. Sin embargo, el país aún no consigue erradicar la enfermedad, la cual se encuentra en fase de pre-eliminación. Se prevee que con aplicación de estrategias efectivas se puede reducir a menos del 75% de incidencia de la enfermedad (WHO, 2013). Los principales mecanismos de control de esta enfermedad en Ecuador han sido: el tratamiento de mosquiteros con pesticidas de larga y corta duración, fumigación y detección temprana para su tratamiento (TheGlobalFund, 2013).

La transmisión de la malaria ocurre en dos fases: infección de la hembra del vector (*Anopheles*) al alimentarse de un humano contagiado y posteriormente, la transmisión a un ser humano susceptible. El reservorio de la enfermedad son los humanos infectados. Cabe recalcar que una prolongada exposición a la enfermedad puede producir inmunidad parcial en el ser humano.

Debido a la dinámica de la enfermedad, proponemos el estudio y desarrollo de un modelo de transmisión de la malaria basado en un sistema de compartimentos tipo SEIR (Susceptibles-Expuestos-Infectados-Removidos) (Shu, 2000). Para dicha modelización, consideramos dos poblaciones: humanos y mosquitos, las mismas que serán distribuidas en los distintos compartimentos del modelo que describirá matemáticamente las relaciones que existen entre los actores involucrados. En el caso de la población de *Anopheles*, el modelo utilizado será de tipo SEI (Susceptibles-Expuestos-Infectados) por el ciclo de vida del vector que no incluye mosquitos ecuperados de la infección ni mueran a causa de la misma. En contraste, en la población humana se incluye un grupo de *individuos removidos (R)*, que incluye a humanos que han desarrollado inmunidad parcial y/o individuos fallecidos.

Para control de la malaria en el Ecuador, la OMS en su informe del 2013 recomienda aplicar medidas preventivas y paliativos (WHO, 2013). Las medidas de control preventivas de la malaria consisten en la distribución de mosquiteros tratados con pesticidas de larga y corta duración, así como la fumigación de hogares para disminuir la densidad poblacional del mosquito. Los controles paliativos, por otro lado, son medidas que se toman una vez que ya existe la infección o sospecha de la misma, tales como detección temprana y tratamiento. Por tanto, es de interés encontrar una combinación óptima para la aplicación de dichas estrategias que mejore su efectividad y reduzca sus costos. Formulamos matemáticamente este problema mediante un problema de control óptimo del modelo SEIR de la dinámica de la malaria, en el que se plantea minimizar el número de humanos infectados y expuestos, aplicando controles preventivos y paliativos al menor costo posible. Los controles paliativos y preventivos se incorporan en el funcional objetivo del modelo de control óptimo.

Las estrategias como uso de mosquiteros tratados con insecticidas se traducen en una reducción de la tasa de contacto entre vectores y humanos, así como en la tasa de transmisión de la enfermedad. Las fumigaciones tienen un impacto directo en la tasa de mortalidad del vector, mientras que en el caso de aplicar tratamiento, el parámetro de interés es la velocidad de progresión de la etapa de exposición a la enfermedad a la de infección en humanos. Matemáticamente, esto se representa mediante la asignación de un conjunto de controles a un estado del sistema SEIR. El proceso de optimización de los controles nos llevará a un estado deseado (óptimo) de las poblaciones involucradas.

Los parámetros más relevantes para la modelización son: tasa de transmisión de la enfermedad de mosquitos a humanos y viceversa; la tasa de contacto entre vectores y humanos, tiempo de incubación de la enfermedad y la tasa de mortalidad del vector (Shu, 2000). Para obtener dicha información, se estudiará las bases de datos provenientes de investigaciones realizadas por el Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública sobre la malaria, los cuales serán procesados y estimados para incorporar al modelo matemático. Posteriormente, se implementarán algoritmos numéricos en software de cálculo científico para realizar las simulaciones numéricas. Los resultados numéricos serán validados utilizando datos históricos para su ajuste. Finalmente, se simularán numéricamente diferentes escenarios de transmisión de la enfermedad que sean de interés de los investigadores del INSPI y que les permita decidir sobre la manera que se deban aplicar las estrategias de erradicación de la enfermedad (Merino & Jijón, 2013).



ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL

VICERECTORADO DE

INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL



- Metodología y diseño de la investigación (Máximo una carilla)
1. Modelización de dinámica de transmisión.- La dinámica de la transmisión de la malaria se modelizará mediante un modelo SEIR (Susceptibles-Expuestos-Infectados-Removidos), que consiste en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) que describen la transmisión de la malaria, relacionando las dos poblaciones consideradas y las tasas que gobiernan la evolución en un periodo de tiempo de dichas poblaciones, en los compartimentos S,E,I,R. El modelo considerará las particularidades locales de mayor importancia, por ejemplo el desbordamiento de ríos que dejan aguas estancadas, y que influye en la tasa de reproducción del mosquito transmisor. Esta fase de desarrollo, se complementará con simulaciones numéricas del modelo, mediante métodos de resolución numérica EDO como Runge-Kutta o BDF (Butcher, 1987), que serán validadas mediante datos históricos proporcionados por el INSPI.
 2. Problema de control óptimo del modelo de dinámica de la transmisión de la malaria.- Con el modelo SEIR a disposición; se identificarán los parámetros de control, que representen en el modelo a las estrategias utilizadas para el control de la malaria recomendadas por la OMS, y se incorporarán al modelo de EDO-SEIR como variables a ser optimizadas. Se utilizará la teoría de control óptimo de ecuaciones diferenciales ordinarias para establecer un problema de optimización de dichos parámetros de control c.f. (Blayneh, 2009), los cuales que estarán gobernados por la dinámica del modelo de EDO-SEIR de transmisión. Por ejemplo, el funcional a optimizar será del tipo
$$\int_0^{t_{final}} A_1 I(t) + A_2 S(t) + A_3 E(t) + c \sum_i u_i(t)^2 dt$$
donde A_1, A_2, A_3 y c son constantes que permiten priorizar el objetivo de control; S, E, I representan poblaciones susceptibles de las poblaciones involucradas, expuestas e infectadas respectivamente; y u_i son los parámetros de control que representan las estrategias de control (Silva, 2013).
Una vez formulado el problema de control óptimo de la malaria, se estudiarán las condiciones de optimalidad de problema utilizando el principio del máximo de Pontriagyn, expresadas en términos del un sistema de optimalidad. El estudio de las condiciones de optimalidad es necesario para obtener información cualitativa sobre la solución óptima y para el diseño de algoritmos que permitan obtener la solución numérica del problema. La solución numérica obtenida se traduce en un plan para la aplicación de estrategias de erradicación: tiempos máximos de erradicación, así como frecuencia e intensidad en la aplicación de los controles. La optimización numérica se realizará mediante la aplicación del algoritmo primal-dual de conjuntos activos para resolver el sistema de optimalidad obtenido (Hinze, Pinnau, Ulbrich, & Ulbrich, 2009).
 3. Estudio de datos e incorporación de resultados.- Esta fase es transversal al proyecto y consiste en el estudio y procesamiento de los datos recolectados por el INSPI; la disponibilidad de esta información permitirá la estimación de los parámetros que caracterizan el modelo SEIR: tasas de transmisión de anopheles-humano, tiempo de incubación de la malaria en mosquitos y humanos, tasas de reproducción, mortalidad, tamaño de poblaciones y porcentaje de inmunidad desarrollada en humanos. En los casos que se requieran, se utilizarán modelos de regresión para el ajuste de curvas que posteriormente se incorporarán al modelo SEIR y su modelo controlado (Shu, 2000).
 4. Simulación numérica y validación de resultados.- Una vez incorporados los parámetros característicos del modelo; se simularán escenarios de interés para los investigadores del INSPI, los cuales serán validados mediante la comparación de los resultados con los datos históricos sobre la transmisión de la malaria en el Ecuador.
 5. Los resultados obtenidos serán difundidos en charlas de seminarios en el INSPI, ModeMat, Escuela Politécnica Nacional, así como en congresos internacionales especializados en la temática. La difusión se complementará con afiches divulgativos y artículos de investigación.



ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL VICERECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL



Referencias

1. Ngwa, G. A., & Shu, W. S. (2000). A mathematical model for endemic malaria with variable human and mosquito populations. *Mathematical and computer modelling*, 32(7), 747-763.
2. TheGlobalFund. (03 de March de 2013). *TheGlobalFund*. Obtenido de Ecuador: success in malaria control and community mobilization: <http://www.theglobalfund.org/en/blog/2013-03-22-Ecuador-success-in-malaria-control-and-community-mobilization/>
3. WHO (2013). *World Malaria Report 2013*. WHO Malaria Global Program.
4. Silva, C. J., & Torres, D. F. (2013, July). An optimal control approach to malaria prevention via insecticide-treated nets. In *Conference Papers in Mathematics* (Vol. 2013). Hindawi Publishing Corporation.
5. Merino, P. M., & Jijón, S. (2013). Reducción de un modelo de dispersión poblacional utilizando el método POD. *Revista Politécnica*, 03 (32).
6. Butcher, J. C. (1987). *The numerical analysis of ordinary differential equations: Runge-Kutta and general linear methods*. Wiley-Interscience.
7. Blayneh, K., Cao, Y., & Kwon, H. D. (2009). Optimal control of vector-borne diseases: treatment and prevention. *Discrete and Continuous Dynamical Systems B*, 11(3), 587-611.
8. Hinze, M., Pinnau, R., Ulbrich, M., & Ulbrich, S. (2009). Optimization with PDE constraints. *Mathematical Modelling: Theory and Applications*, 23.

Se recomienda que el proyecto, su metodología y diseño de la investigación, este sustentada en referencias bibliográficas actualizadas y que en el cronograma de ejecución del proyecto se considere el tiempo que toma la adquisición de equipos, reactivos y materiales de laboratorio.

Cronograma de trabajo anual:

Año 1

| Actividad | MESES | | | | | |
|---|-------|-----|-----|-----|------|-------|
| | 1-2 | 3-4 | 5-6 | 7-8 | 9-10 | 11-12 |
| Compra de equipos y bibliografía | x | x | | | | |
| Contratación de pasantes investigadores | x | | | | | |
| Formulación del modelo de dinámica de enfermedades infecciosas SEIR | x | x | | | | |
| Estimación de parámetros | | x | x | x | | |
| Simulación numérica del modelo SEIR | | | | | | |
| Formulación del problema de control | | | x | x | | |
| Análisis de equilibrio del modelo controlado | | | | x | x | |
| Resolución numérica del problema de control óptimo del modelo SEIR | | | | x | x | x |
| Validación de resultados numéricos y simulación numérica. | | | | | x | x |
| Reporte de resultados | | | | | x | x |

- Justificación del equipo requerido
Se solicita un computador portátil de alto rendimiento para que sirva de terminal al realizar las simulaciones numéricas y de elevadas capacidades gráficas necesarias para el post-procesamiento de los resultados y generación de gráficos de alta calidad para ser utilizada por el director y el pasante.



**ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL
VICERECTORADO DE
INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL**



7 Fecha de inicio

Lunes 23 de junio de 2014

8 Tiempo dedicación docentes, infraestructura, equipamientos y fondos adicionales

- Tiempos de dedicación semestral del Director de proyecto, de los docentes participantes y otros colaboradores. (Máximo 220 horas por semestre para el Director y 100 horas por semestre para los docentes colaboradores)
Director del proyecto:
 - Pedro Merino: 220 horas semestrales, de acuerdo a la normativa vigente de los proyectos semilla.
- Pasante:
 - 50 horas por semestre.
- Infraestructura y equipos disponibles para la ejecución del proyecto
Se dispone de un servidor tipo blade para realizar las simulaciones numéricas de alta precisión.
- Otros fondos de otros organismos (si los hubiere)

9 Presupuesto estimado para la ejecución del presente proyecto

Se recomienda que los costos de los equipos, reactivos y materiales de laboratorio, estén sustentados con proformas actuales:

Año 1

| Lista de ítems (por favor especifique) | Cantidad solicitada (US \$) |
|--|-----------------------------|
| 1. Contratación de pasantes (1 pasante por un año) | 3000 |
| Subtotal | 3000 |
| 2. Equipos: Laptop con alto rendimiento gráfico | 3500 |
| Subtotal | 3500 |
| 3. Reactivos y materiales de laboratorio | 0 |
| Subtotal | 0 |
| 4. Literatura especializada | 1500 |
| Subtotal | 1500 |
| 5. Viajes técnicos y de muestreo | 0 |
| Subtotal | 0 |
| 6. Presentación de ponencias en congresos internacionales | 2000 |
| Subtotal | 2000 |
| TOTAL AÑO 1 | 10000 |
| (Proyectos Semilla hasta US\$ 10.000,00 más IVA) | |
| (Proyectos Inter y Multidisciplinarios US\$ 40.000,00 más IVA) | |

10 Firma


 Nombre: Pedro Merino
 CC:1711883312



ESCUELA POLITÉCNICA NACIONAL
VICERECTORADO DE
INVESTIGACIÓN Y PROYECCIÓN SOCIAL



DECLARACION DEL JEFE DE DEPARTAMENTO

Esta propuesta ha sido aprobada por el Consejo del Departamento *Matemática* en Sesión del *23 mayo 2014* mediante Resolución No. *037*... y las instalaciones, incluyendo personal, edificios, equipo y recursos financieros están a disposición del aplicante de acuerdo con las especificaciones que se encuentran en esta aplicación.


JEFE DEL DEPARTAMENTO
Nombre: *D. Luis...*
CC: *1500110059*



Quito 23 mayo 2014
(lugar y fecha)