



EDITORIAL

- 4. Médicos veracruzanos ilustres:
Dr. Andrés Lisci Guaschetti
Andrés Lisci Garmilla

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

- 6. Modelación matemática de la propagación del Chikungunya: Logros y retos
Gerardo M. Ortigoza-Capetillo *et al.*
- 16. Aspectos de seguridad en el tratamiento del dolor con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos
Irma García *et al.*

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 24. Efecto del ácido ascórbico sobre los marcadores biológicos de lesión en pacientes con infarto agudo sometidos a intervencionismo coronario percutáneo
Janai Santiago-López *et al.*
- 30. Prevalencia de hiperbilirrubinemia en pacientes VIH en tratamiento con atazanavir
Diana Bringas-Vásquez *et al.*
- 36. Hiperglucemia persistente asociada a retinopatía en pacientes diabéticos tipo II de la ciudad de Veracruz
Rosa María Torres-Hernández *et al.*
- 41. Efecto de la administración de albúmina en el cebado de bomba sobre el intercambio gaseoso posoperatorio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca
Víctor León-Ramírez *et al.*
- 47. Cuantificación de microalbuminuria en pacientes diabéticos y su relación con el índice de masa corporal
Fernando Ciro López-Fentanes *et al.*

- 52. Estilos de Aprendizaje en Estudiantes de Odontología de una Universidad en Nuevo León
José Leonardo Jiménez-Ortiz *et al.*

ARTÍCULOS BREVES

- 56. Genotipificación del tripanosoma cruzi en muestras de individuos del estado de Veracruz
Paulina Rosado-Morales *et al.*
- 59. Participación de CYS4P en respuesta a estrés de retículo endoplásmico de *Saccharomyces cerevisiae*
Hilda Luz Jiménez-Tufiño *et al.*
- 62. Correlación de los valores de concentración de glucosa y hemoglobina glicosilada en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2
Eileen Hernández-Alcudia *et al.*
- 65. Eficiencia del vinagre en la reducción de coliformes totales y mesófilos aerobios en lechuga y pepino
Gabriela Araujo-Martínez *et al.*
- 68. Extracto etanolito de *Momordica charantia* incrementa el número de leucocitos en sangre periférica
Yessica Nayely Marín-Escamilla *et al.*
- 71. Análisis microbiológico y físico-químico de la tortilla de maíz durante su vida en anaquel
Humberto Torres-Cortés *et al.*

CARTAS CIENTÍFICAS

- 74. Migración de dispositivo intrauterino a la cavidad abdominal
Fernando Díaz-Roesch *et al.*

INFORMACIÓN GENERAL

- 77. Normas para los autores



Modelación matemática de la propagación del Chikungunya: Logros y retos

Mathematical Modeling of Chikungunya Propagation: Achievements and Challenges

Gerardo Mario Ortigoza-Capetillo,* Fred Bauer** y Alberto Pedro Lorandi-Medina***

*Facultad de Ingeniería, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.

** Department of Mathematics, British Columbia University, Vancouver, Canada

*** Instituto de Ingeniería, Universidad Veracruzana, Veracruz, Ver.

Resumen

Este trabajo presenta una revisión de algunos modelos matemáticos que se han venido usando para modelar y simular la propagación del Chikungunya. Se discuten tanto modelos determinísticos, probabilísticos, o análisis estadísticos. Se enuncian algunas de las extensiones que se han hecho a los modelos tradicionales y las variables agregadas, casos exitosos de sus aplicaciones para el cálculo de cantidades específicas y de importancia para los expertos en salud tales como son el número básico de reproducción o el análisis de riesgo de contagio. Se incluyen reflexiones de los retos y futuras modificaciones que se deben incluir en los modelos para simular la propagación del Chikungunya.

Abstract

In this work, we made a review of some of the mathematical models that have been used to model and simulate the spread of Chikungunya. Either deterministic, probabilistic, or statistical analysis models are discussed. Some of the extensions that have been made to the traditional models and the added variables are listed, successful cases of their applications for the calculation of specific important quantities for health experts such as: the basic reproduction number or the risk analysis of infection. Reflections of the challenges and future modifications that should be included in the models to simulate Chikungunya spread are included.

Introducción

La palabra Chikungunya proviene del lenguaje africano Makonde y significa “doblar por el dolor” (puesto que el enfermo se dobla o encorva por el dolor en las articulacio-

nes). Es una enfermedad de reciente aparición en América transmitida por mosquitos hembra infectados.

El virus del Chikungunya se transmite a los humanos a través del piquete de mosquitos. Los mosquitos se vuelven infecciosos cuando se alimentan de una persona que

ya ha sido infectada con el virus, así los mosquitos infectados pueden transmitir el virus a otras personas por medio de las picaduras. El virus del Chikungunya es transmitido a las personas por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*. Estos mismos mosquitos también transmiten el virus del dengue. Los síntomas usualmente inician de 3 a 7 días después de haber sido picado por un mosquito infectado. Los síntomas más comunes son fiebre y dolor de las articulaciones, otros síntomas que pueden aparecer son dolor de cabeza, dolor de músculos, hinchazón en las articulaciones y erupciones en la piel. A pesar de que la mayoría de pacientes se sienten un poco mejor después de una semana en algunos casos el dolor de las articulaciones puede persistir por meses. La gran mayoría de las veces los síntomas del Chikungunya se confunden con los del dengue, unas características para distinguirlo son: un inicio es más agudo y la fiebre más corta, dolor más pronunciado y localizado en las articulaciones y tendones. ⁽¹⁾, descamación y patrones característicos de las erupciones en la piel. ⁽²⁾

Esta enfermedad fue por primera vez detectada en 1952 en Makon de Plateau África (área fronteriza entre Mozambique y Tanzania) donde se detectó un brote. Desde su descubrimiento en África en 1952, brotes del virus del Chikungunya han aparecido ocasionalmente en África. Sin embargo brotes recientes han expandido la enfermedad a otras partes del mundo. Numerosas reapariciones del virus de Chikungunya han sido documentadas en África, Asia (India), y Europa, con intervalos regulares de 2–20 años entre los brotes. En 2004, apareció un brote el cual inició en la costa de Kenya (Mombasa); en los siguientes dos años se esparció hacia algunas islas en el océano indico tales como: Reunion, Comoros, Mayotte, Madagascar, Mauritius, Seychelles y Maldives. Se estima que medio millón de casos ocurrieron en el periodo comprendido entre la primavera del 2004 y el verano del 2006. La epidemia se esparció de las islas del Océano Índico hacia la India con un gran brote en 2006. Aquí el Chikungunya se difundió en 17 de los 28 estados de la India infectando a más de 1.39 millones de personas; este brote persistió hasta el 2010. Viajeros infectados por el virus llevaron el brote de la India a las islas Andaman y Nicobar, a Sri Lanka, the Maldives, Singapore, Malaysia e Indonesia.

Actualmente la fiebre del Chikungunya ha sido identificada en casi 40 países. En 2008 el Chikungunya es enlistada como patógeno de categoría de prioridad C por el instituto nacional de alergología y enfermedades infecciosas de los estados unidos (NIAID por sus siglas en inglés). En los últimos 10 años el Chikungunya se ha extendido alrededor del mundo y ha sido históricamente sub-diagnosticada debido a que tiene características comunes con el dengue y solo mediante datos clínicos es que puede diferenciarse. En 2013 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) notificó el primer caso de CHIKV en la región de las Américas en la isla de Saint Martin. Posteriormente el virus se extendió por diferentes países de América Latina. El

primer caso de transmisión de Chikungunya en México se registró en octubre de 2014. Desde entonces y hasta 2015 se notificaron 12,588 casos con cuatro defunciones. En 2016 (hasta el 26 de diciembre) se reportaron 755 casos nuevos de CHIKV en Baja California Sur y Veracruz principalmente; la incidencia del Chikungunya en México ha venido aumentando, sobre todo en el centro-sur del país. Siendo más común entre mujeres, adultos jóvenes y niños, 28% son menores de 20 años ⁽³⁾. En Europa se tiene una gran preocupación por brotes originados por viajeros provenientes de América y del Caribe como lo muestran los trabajos recopilados en las recientes reuniones internacionales ^{(4), (5)}.

Los modelos matemáticos pueden usarse para trazar el avance de una enfermedad infecciosa, el contar con un resultado probable permite a las autoridades sanitarias su intervención. Los modelos usan suposiciones básicas y matemáticas para hallar parámetros relativos a diversas enfermedades infecciosas, estos parámetros pueden usarse para calcular el efecto de posibles intervenciones tales como aislamiento por cuarentenas, métodos mecánicos o químicos para reducir el número de vectores o evaluar programas de vacunación. Los primeros cimientos de la epidemiología matemática datan de principios del siglo XX y son sustentados por los trabajos de médicos en salud pública y biólogos tales como: W.H. Hamer quien aplicó la ley de acción de masas para explicar el comportamiento epidémico, R. A. Ross demostró que los mosquitos eran responsables por la transmisión de la malaria y construyó un modelo para estudiar su esparcimiento; McKendrick y Kermack proponen en sus trabajos modelos de compartimentos, donde la población es ubicada en grupos que comparten características relevantes con respecto a la transmisión de la enfermedad : susceptible, infectado y recuperado.

En los modelos de compartimentos se hacen suposiciones acerca de la naturaleza y de la tasa de tiempo de transferencia de un compartimento a otro. Enfermedades que confieren inmunidad tienen una estructura de compartimento diferente de aquellas que no dan inmunidad, así como a las que se transmiten por medio de vectores. Las razones de transferencia entre compartimentos se expresan como derivadas de los tamaños de los compartimentos con respecto al tiempo, así los modelos inicialmente son representados por ecuaciones diferenciales. Modelos en los cuales las razones de transferencia dependen del tamaño de los compartimentos en un instante dado así como de su pasado nos llevan a modelos más generales tales como: ecuaciones funcionales, ecuaciones diferenciales en diferencias y ecuaciones integrales. La gran mayoría de los modelos matemáticos usados para simular epidemias donde interviene vectores son basados en ecuaciones diferenciales ordinarias. Estos modelos tienen algunas desventajas puesto que no incluyen las características locales del proceso de propagación. En particular fallan en simular apropiadamente los procesos de contac-

to individual, los efectos del comportamiento individual, los aspectos espaciales del proceso de propagación así como los efectos de patrones de mezcla y densidad de individuos. Brauer et al ⁽⁶⁾ realizan un análisis de un modelo SEI para la propagación de enfermedades transmitidas por vectores, obtienen expresiones para el número básico de reproducción y el crecimiento exponencial inicial. Reiner et al ⁽⁷⁾ realizan una revisión de modelos matemáticos para enfermedades transmitidas por mosquitos. Chen ⁽⁸⁾ hace una revisión de modelos para la dispersión de enfermedades clasificándolos en: clásicos (ecuaciones diferenciales), espacio-temporales, estadísticos, gravitacionales, basados en redes y modelos computacionales. Duan et al ⁽⁹⁾ hacen una revisión de modelos matemáticos y computacionales usados para la modelación epidemiológica, clasifican los modelos en: modelos matemáticos, modelos en redes complejas y modelos basados en agentes. En este trabajo se revisan modelos matemáticos que emplean sus esfuerzos por entender, pronosticar, estimar el riesgo y buscar reducir la propagación del Chikungunya, se identifican los primeros orígenes del uso de modelos matemáticos aplicados específicamente a la propagación del Chikungunya, se diferencian algunos modelos que conocemos como determinísticos o como estocásticos, análisis estadísticos, así como modelos temporales, espaciales o espacio-temporales; el trabajo está organizado de la siguiente manera: en la sección 2 se presenta una revisión de los modelos empleados en la modelación y simulación de propagación del Chikungunya, se presenta también un patrón general de modelo de propagación de Chikungunya que más comúnmente se ha usado para simular la propagación de esta enfermedad, la sección 3 nos muestra una clasificación de los modelos presentados donde se diferencian modelos deterministas, probabilísticos, análisis estadísticos; temporales, espaciales, identificando modelos teóricos y los casos donde se simulan escenarios hipotéticos así como los intentos por ajustar los modelos a datos reales; se mencionan casos de estudio que contienen datos útiles para ajustar modelos, estimaciones de parámetros usados en diversos modelos, finalmente en la sección 4 se incluyen reflexiones de los retos y futuras aplicaciones de modelos para la simulación de la propagación del Chikungunya.

Modelos para la propagación del Chikungunya

A pesar de que se tenía conocimiento de los brotes de Chikungunya en África desde 1952, no fue sino hasta la aparición de los brotes en la isla francesa de La Reunion en el océano indico en 2005 y 2006 que surgieron trabajos de modelación matemática abordando específicamente el tema del Chikungunya, tal es el caso del artículo de Bacaër ⁽¹⁰⁾, quien lleva la primicia de analizar el problema de la propagación del Chikungunya usando un modelo SEIR_sei (usamos notación mayúsculas para el humano y

minúsculas para el vector S=susceptible, E=expuesto, I=infected, R=recuperado) y estima el número básico de reproducción para el caso de una población de vectores que varía en tiempo de forma periódica. Posteriormente en el trabajo de Rumchurn ⁽¹¹⁾ se analiza con un modelo SIR_si el caso de Mauritius para entender el tiempo y desarrollo del brote. Dumont et al ⁽¹²⁾ usan un modelo SEIR_sei (incluyen estado de larvas) y teóricamente muestran que el punto de equilibrio del sistema es localmente asintótico, estudian el caso de la isla Reunion y proponen medidas efectivas de control de acuerdo a la variación local del número básico de reproducción. Dumont y Chiroleu ⁽¹³⁾ usan un modelo SEIR_sei (tomando fase acuática para los vectores) y estudian las medidas de control: uso masivo de fumigación con un insecticida para mosquitos, uso local de larvicida así como control mecánico para reducir los criaderos. Moulay y Pigné ⁽¹⁴⁾ usan un modelo SIR_si (además incluyen fases embrionaria, larva y adulto para vectores) para describir la dinámica de la población y la transmisión de la enfermedad a los humanos, teóricamente muestran una condición para la existencia de un estado endémico la cual es globalmente asintóticamente estable. Yakob y Clements ⁽¹⁵⁾ usan un modelo SEIaR_sei (subclasifican los humanos infectados en sintomáticos I y asintomáticos Ia) para analizar el caso de la isla Reunion, su modelo determinista es ajustado a los valores reales del brote, además realizan un análisis de sensibilidad para mostrar la importancia del periodo latente y pre latente de infección en humanos de su modelo. Moulay y Pigné ⁽¹⁶⁾ usan un modelo SIR_si (subdividen los mosquitos en: larvas, huevos y adultos) meta poblacional para simular el brote en la isla Reunion, consideran una red de 18,000 nodos, densidades de población y modelo de movilidad para los humanos. Hernández et al. ⁽¹⁷⁾ usan un modelo meta poblacional SEIaR_si con 12 provincias en Ecuador y evalúan como la densidad poblacional y la movilidad de humanos afecta la dinámica del Chikungunya. Enos et al ⁽¹⁸⁾ usando un enfoque de sistema dinámico SEIR_si para analizar los casos de brotes en St Martin y Martinique dos islas del Caribe, ajustan los valores de los parámetros buscando reproducir los datos históricos. Ruiz-Moreno et al ⁽¹⁹⁾ usan un modelo SEIaR_sei (consideran mosquitos en estados: huevos, larvas y diapasas) para estimar la probabilidad de un brote en un caso hipotético de introducción del virus por un individuo en los Estados Unidos, usan datos de temperatura para estudiar la sensibilidad geográfica de una probable epidemia. España et al ⁽²⁰⁾ usan un modelo basado en agentes y SEIaR_sei para hacer un estudio espacio-temporal del brote en Colombia 2014-2016. Dommar et al ⁽²¹⁾ usan un modelo SEIR_sei probabilístico basado en agentes y estimados de precipitación pluvial para estudiar la transmisión espacio temporal y el efecto de transmisión de la enfermedad por infectados asintomáticos. Moulay et al ⁽²²⁾ usan un modelo teórico SIR_si (consideran mosquitos divididos en huevos, larvas y adultos) con tres controles óptimos: reducción del número de con-

tactos entre vectores y humanos, aislamiento de pacientes infectados y reducción de los criaderos de vectores. Alkama et al.⁽²³⁾ definen un modelo SEIR_{si} con dos controles óptimos (reducción de criaderos y reducción del número de contactos entre humanos y vectores). Hincapié y Ospina⁽²⁴⁾ usan un modelo determinista SEI_{aR}_{sei} con uno y dos diferentes vectores para calcular el número básico de reproducción y deducir medidas de control. Agosto et al.⁽²⁵⁾ proponen un modelo determinista SEI_{aR}_{sei}, subclasifican la población de humanos por edades: jóvenes, adultos y ancianos, hacen un análisis cualitativo de las soluciones de equilibrio.

Robinson et al.⁽²⁶⁾ usan un modelo SEI_{aR}_{sei} (subclasifican los infectados en: asintomáticos, sintomáticos documentados y no documentados, consideran estado larvario de los mosquitos) para definir un modelo estocástico, estiman el número básico de reproducción para el brote ocurrido en una aldea en Camboya, muestran que su estimado es sensible a los parámetros: la razón de picaduras y a la longevidad de los mosquitos. Ndeffo et al.⁽²⁷⁾ usan un modelo SEI_{sei} para definir un modelo estocástico y con 10,000 iteraciones generan una distribución con media el número básico de reproducción, ajustan sus datos al caso de un brote en Dominicana y realizan la propagación en espacio en un grid hipotético de 20x20 vecindarios, estudian la medida preventiva de rociar insecticida dentro de las casas así como en un área periférica.

Usando un modelo SEI_{aR}_{sei} meta poblacional e imágenes satelitales para estimar temperatura y disponibilidad de hábitat para los vectores, Ruiz⁽²⁸⁾ desarrolla un análisis de riesgo de brote de Chikungunya en un área metropolitana de Argentina. Erguler et al.⁽²⁹⁾ usan un modelo SEIR_{sei} estocástico espacio-temporal a escala grande, incluyen datos de temperatura, precipitaciones y densidades de población para reproducir los brotes en Italia y la isla Reunion, sugieren como medidas de control de vectores combinar medidas para reducir la población de vectores adultos y de larvas, así como cuarentena en territorios infectados. Roche et al.⁽³⁰⁾ analizan el brote ocurrido en 2014 en Martinica, usan estimaciones de series de tiempo en una red de centinelas y un modelo SEIR_{si} para hacer una descripción espacio-temporal. Polleti et al.⁽³¹⁾ definen un modelo probabilístico SEI_{aR}_{sei} (subdividen los mosquitos en huevos, larvas, capullo, adulto) para obtener estimados de la transmisión del virus así como de la eficacia de las medidas tomadas en el brote en Italia 2007. Naowarat et al.⁽³²⁾ definen un modelo SIR_{si} para estudiar la eficacia del empleo de repelentes contra mosquitos, estudian los puntos de equilibrio y la estabilidad de su sistema. Mandwariya et al.⁽³³⁾ usan un modelo SIR_{si} donde incluyen la tasa de mortalidad inducida por enfermedad, obtienen soluciones de equilibrio del sistema y estudian su estabilidad. Liu y Stechlinski⁽³⁴⁾ definen un modelo SIR_{si} para estudiar la propagación del Chikungunya, asumen que la tasa de nacimiento de vectores depende del tiempo para considerar estaciones secas y lluviosas, consideran también variacio-

nes en la tasa de contactos entre humanos y vectores, más aún consideran mutaciones genéticas del virus y estrategias de control. En un trabajo posterior Liu y Stechlinski⁽³⁴⁾ aplican su modelo para el caso de estudio del brote en la isla Reunion. Requena et al.⁽³⁵⁾(2017) definen un modelo SEI_{aR}_{sei} para hacer un análisis de sensibilidad e incertidumbre concluyendo que las tasas de transmisión mosquito-humano y humano-mosquito son las variables con mayor correlación con la cantidad de infectados. Mniszewski et al.⁽³⁶⁾ definen un modelo híbrido entre un método basado en agentes definido sobre una red de parcelas con un modelo dinámico de ecuaciones diferenciales ordinarias, realizan simulaciones en una población hipotética de Washington variando parámetros tales como: la probabilidad de transmisión, cantidad de mosquitos y exposición a picaduras. Moore et al.⁽³⁷⁾ usan el paquete de cómputo EMOD-DTK adaptando los parámetros para ajustar las series de tiempo de datos semanales registrados a nivel nacional en Colombia, obtienen un mejor ajuste a los datos usando una escala más fina a nivel municipio.

Raigosa et al.⁽³⁸⁾ usan un modelo SI_{muy simple} pero asumen que la probabilidad de transmisión del virus depende de la temperatura. Fischer et al.⁽³⁹⁾ realizan un análisis geoespacial para identificar áreas en Europa con clima propicio para la propagación del Chikungunya. Chadsuthi et al.⁽⁴⁰⁾ usan un modelo de transmisión meta poblacional definido en 151 distritos en la India para describir los efectos de la distancia viajada por los humanos, densidad de población, hábitat disponible para el vector, precipitaciones y temperatura. Kakarla et al.⁽⁴¹⁾ usan expresiones del número básico de reproducción, tasa de piquetes de mosquito, probabilidades de transmisión de mosquito a humano y viceversa, periodos de incubación y mortalidad de mosquitos todas ellas como función de la temperatura para estimar áreas potencialmente importantes para la propagación del Chikungunya en la India.

Talawar y Aundhakar⁽⁴²⁾ usan un modelo SEIRD_{si} (D para las defunciones), realizan simulaciones Montecarlo para estimar la sensibilidad del modelo a los parámetros y estiman las razones de infección y recuperación. Naowarat y Tang⁽⁴³⁾ definen un modelo SIR_{si} donde consideran la existencia simultánea de dos especies de mosquitos, determinan la estabilidad de su modelo así como los estados estacionarios de equilibrio para cero epidemia y para endemia. Wang y Liu⁽⁴⁴⁾ definen un modelo SIVZ (monocitos susceptibles e infectados, partículas libre de virus y células inmunes) para el crecimiento de población del virus del Chikungunya dentro del cuerpo humano, consideran retardos y hacen un análisis de estabilidad. Bowong et al.⁽⁴⁵⁾ definen un modelo SIR_{si} (consideran fase acuática para los mosquitos) sobre parches o subdominios de la región de estudio, simulan el movimiento de humanos y estiman el número básico de reproducción.

Zhu et al.⁽⁴⁶⁾ proponen un modelo SIR_{si} acoplado a un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias con uno de ecuaciones diferenciales parciales de reacción difusión

para la movilidad de los humanos, prueban la existencia y unicidad de la solución global. En un trabajo posterior Zhu et al. ⁽⁴⁷⁾ usan este modelo y un análisis de identificación y estimación de parámetros. Nsoesie et al. ⁽⁴⁸⁾ usan un método de agrupamiento (clustering) de los casos reportados georreferenciados en un intervalo de tiempo para describir el brote en la isla de Dominica. Johansson et al. ⁽⁴⁹⁾ usan modelos de procesos de ramificación para capturar patrones de viaje, prevalencia local del Chikungunya, factores de transmisión dependientes del clima, estimaciones de incertidumbre para predecir probables locaciones para la llegada de viajeros infectos y así iniciar un brote principalmente en América.

Rezza et al. ⁽⁵⁰⁾ realizan análisis estadístico con datos del brote registrado en Italia en 2007 para calcular tasas de ataque y razones de riesgo. Gérardin et al. ⁽⁵¹⁾ usan datos de pruebas sanguíneas: suero almacenado de mujeres embarazadas y muestras tomadas aleatoriamente de la población en el brote de la isla Réunion, estiman la tasa de ataque y la inmunidad de grupo. Qiaoli et al. ⁽⁵²⁾ usan datos del primer brote registrado en Dongguan China para calcular las tasas de ataque. Salje et al. ⁽⁵³⁾ usan datos de 1973 a 2012 de dos estudios de muestras de sangre para reconstruir la probabilidad anual de infección y niveles de inmunidad en la población en Filipinas. Boëlle et al. ⁽⁵⁴⁾ usan un método de monte Carlo para calcular el intervalo de generación y con ello estimar el número básico de reproducción para el brote en la isla Réunion. Oviedo et al. ⁽⁵⁵⁾ construyen un modelo de regresión logística con datos de un brote en Colombia para explicar los efectos demográficos, socio económicos y de comportamiento, sobre la propagación del Chikungunya. Escobar et al. ⁽⁵⁶⁾ usan un modelo determinista sobre los datos de reportes semanales de Chikungunya y flujos de pasajeros en diferentes países de América para dar predicciones empíricas.

En algunos otros trabajos se presenta la modelación matemática del Chikungunya comparándolo o agrupándolo con otras enfermedades transmitidas por vectores tales como el dengue o el Zika. Palaniyandi ⁽⁵⁷⁾ realiza un análisis geoespacial de brotes de dengue y Chikungunya en la india considerando variables ambientales como la temperatura y la humedad relativa. Guzzetta et al ⁽⁵⁸⁾ usan datos de abundancia de mosquitos en 10 locaciones en el norte de Italia y un modelo SEIR_sei para estimar el riesgo de un brote de Dengue o Chikungunya. En un trabajo posterior Guzzetta et al. ⁽⁵⁹⁾ usan su modelo SEIR_SEI para estimar la efectividad de rutinas de aplicación de larvicida como medida de prevención. Isea y Lonngren ⁽⁶⁰⁾ usan un modelo SEIR_sei para describir la dinámica de la transmisión del dengue, Chikungunya y Zika con coinfecciones. Manore et al. ⁽⁶¹⁾ usan un modelo SEIR_sei para *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*, comparan el comportamiento transitorio y endémico del dengue y Chikungunya, analizan puntos de equilibrio, y estiman el número básico de reproducción, así como el tiempo y magnitud del primer

brote. Sánchez et al. ⁽⁶²⁾ definen un modelo SEIUDR_sei (U subdiagnosticado, D diagnosticado) para comparar los brotes de Chikungunya y dengue del 2015-2016 en Costa Rica, usan un algoritmo genético para calcular estimados puntuales de parámetros claves y formalmente cuantificar el diagnóstico erróneo. Báez et al. ⁽⁶³⁾ definen un modelo SEIR_si para la transmisión simultánea y coinfección de Chikungunya y dengue en México, usan análisis de sensibilidad para mostrar que el número básico de reproducción es sensible a la razón de piquetes de mosquito para ambas enfermedades así como a la razón de recuperación. Manrique et al ⁽⁶⁴⁾ definen un modelo SIR_si para describir la dinámica del proceso de co-infección de dengue y Chikungunya, calculan el umbral epidémico, el número básico de reproducción usando el método de la matriz de la siguiente generación. Mordecai et al. ⁽⁶⁵⁾ usan un modelo mecanístico de transmisión sobre datos de brotes en América entre 2014-2016 para realizar predicciones sobre como la temperatura afecta la probabilidad y la magnitud de transmisión de Zika, Chikungunya y dengue. Rossi et al. ⁽⁶⁶⁾ realizan un análisis estadístico con datos de brotes de dengue y Chikungunya en el periodo 1959-2009, para 76 naciones localizadas en la región del océano índico para determinar factores temporales y espaciales de la propagación. Riou et al ⁽⁶⁷⁾ hacen un análisis estadístico de 18 brotes de Chikungunya y Zika en regiones francesas de Polinesia e India para determinar sus potenciales de transmisión. Aguiar et al ⁽⁶⁸⁾ usan un método estadístico de Maxent para obtener riesgo espacial potencial de propagación de Zika y Chikungunya en Brasil. Xue et al. ⁽⁶⁹⁾ usan un modelo SEIR_sei para estudiar como se modifica la efectividad del contagio cuando los vectores que transmiten el Chikungunya, el dengue y el Zika son infectados con *Wolbachia*.

Un modelo básico para la propagación del Chikungunya inicia por dividir la población de humanos en compartimentos digamos: Susceptibles, expuestos, infectados y recuperados. Mientras que los mosquitos son divididos en grupos de: susceptibles, expuestos e infectados, se asume que el tiempo de vida de los mosquitos no es tan grande como para considerar que los mosquitos se recuperan de la infección. De datos disponibles se estiman razones de infección y de recuperación. Si los datos disponibles son georreferenciados se puede realizar un análisis espacial de la propagación. Es importante considerar medidas preventivas y sus efectos en el modelo, razón por la cual algunos autores incluyen la subdivisión de la clase de vectores, en huevos, larvas, adultos, etc. De igual manera es importante considerar los casos de humanos infectados sintomáticos y asintomáticos, más aún los casos de subdiagnosticado y sobrediagnosticado. Por supuesto la elección de un modelo dependerá en gran manera de la cantidad y tipo de datos disponibles.

Tabla 1. Clasificación de modelos de propagación del Chikungunya

Temporal	Espacial	Probabilístico	Determinista	Análisis estadístico	Hipotético teórico	Ajuste a caso real	Propone medidas
10, 11, 12, 5, 15, 18, 16, 19, 21, 22, 26, 27, 28, 29, 31, 38, 46, 48, 77, 23, 24, 34, 30, 25, 12, 33, 32, 20, 35, 58, 60, 36, 42, 43, 44, 47, 34, 61, 62, 63, 81, 64, 45, 59, 66, 69	16, 21, 28, 29, 46, 57, 48, 77, 40, 30, 20, 58, 36, 47, 45, 59, 66, 68	18, 16, 21, 26, 27, 29, 31, 40, 49	10, 11, 12, 5, 15, 16, 19, 22, 28, 38, 46, 77, 24, 34, 30, 25, 12, 33, 20, 35, 58, 60, 36, 42, 43, 44, 47, 34, 61, 62, 63, 81, 64, 45, 59, 69	57, 48, 50, 51, 53, 53, 54, 55, 56, 37, 59, 65, 66, 67, 68	5, 19, 22, 38, 46, 77, 23, 24, 25, 33, 35, 60, 36, 43, 44, 47, 34, 61, 63, 81, 64, 45, 69	10, 11, 12, 15, 18, 16, 21, 26, 27, 28, 29, 31, 48, 34, 30, 12, 20, 34, 59, 69	11, 22, 27, 29, 31, 77, 23, 24, 34, 12, 20, 34, 59, 69

Clasificación de modelos usados en la propagación del Chikungunya

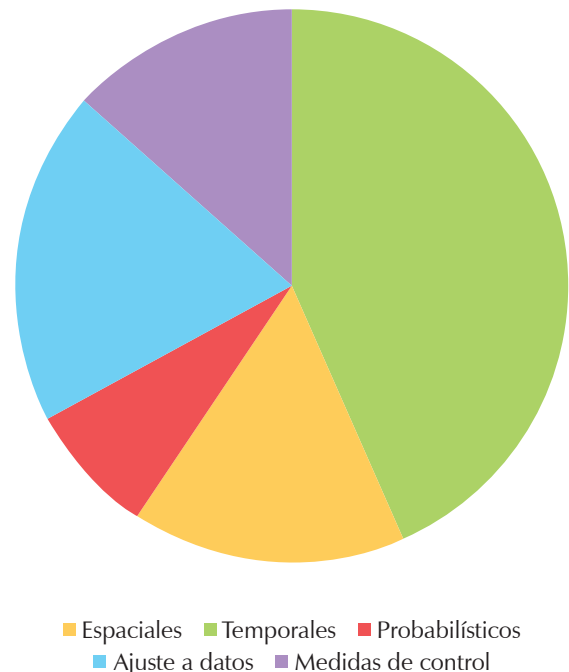
En la sección anterior mencionamos algunos de los modelos más importantes aplicados a la propagación del Chikungunya. En la tabla siguiente clasificamos estos modelos para el caso de descripción temporal, descripción espacial, modelos deterministas o probabilísticos, hipotéticos o ajuste de datos a casos reales, propuesta de medidas para suprimir/reducir la propagación (Tabla 1).

De la tabla podemos observar que: el 76.66 % de los modelos son temporales, 28.33 % espaciales (notamos que hay métodos espacio-temporales), 13.33% son probabilísticos, 61.66 % deterministas, 25% son análisis estadísticos, 38.33% son teóricos o simulan situaciones hipotéticas, 35% buscan ajustarse a los datos de brotes y 23.33% proponen medidas para el control de vectores. El 68.3% de los modelos revisados están basados en el uso de compartimentos (Susceptibles, Expuestos, Infecciosos, Recuperados) para clasificar la población (Figura 1).

Así pues, la gran mayoría de los modelos revisados son temporales, son modelos deterministas y buscan ajustar sus parámetros a datos de brotes como son el de la isla de Reunion, Camboya e Italia. Estos son los casos documentados más referenciados para ajustar y validar los modelos a datos obtenidos en estos brotes de Chikungunya. Las curvas epidémicas de estos datos reportados pueden obtenerse de los trabajos: Dumont et al. ⁽¹²⁾, Robinson et al. ⁽²⁶⁾, Erguler et al. ⁽²⁹⁾.

Una observación importante acerca de los modelos de compartimentos es que el 31.7% de ellos no considera las clases de susceptibles ni para humanos ni para mosquitos es decir son modelos SIR_{si}, el 26.8% considera susceptibles para ambos humanos y mosquitos son modelos SEIR_{sei}, 21.9% consideran la subdivisión de clase de Infectados en infectados sintomáticos y asintomáticos SEIIR_{sei}.

Figura 1. Porcentaje de uso de los modelos de propagación



Cuando se busca ajustar los modelos a los datos de brotes reportados se usa información de parámetros tales como: la probabilidad de transmisión de la enfermedad, tasas de recuperación, tasas de nacimiento, mortalidad o de picaduras de mosquitos, periodos de incubación, periodos latentes, de infección, etc. Los trabajos de: Dumont et al ⁽¹²⁾, Poletti et al. ⁽³¹⁾, Moulay et al ⁽²²⁾, Moulay y Pigné ⁽¹⁶⁾, Robinson et al. ⁽²⁶⁾, Hincapié y Ospina ⁽²⁴⁾, Ruiz ⁽²⁸⁾, Hernández et al ⁽¹⁷⁾, Ndeffo et al. ⁽²⁷⁾, Erguler et al. ⁽²⁹⁾ reportan tablas con valores para estos parámetros.

Discusión

Algunos de los retos que enfrentan los modelos propuestos para la propagación del Chikungunya son la descripción espacial, medidas preventivas, cálculo de parámetros y ajuste del modelo a los datos reportados. Si bien es cierto los modelos determinísticos de compartimentos se han ampliamente utilizado para dar una descripción temporal, en algunos casos es necesaria una descripción espacial. Algunos intentos buscan incluir la distribución espacial empleando ecuaciones diferenciales parciales usando un proceso de reacción-difusión. En la descripción espacial se enfrenta el reto de modelar casos con población heterogénea y su distribución heterogénea, más aún la movilidad de la población. Los modelos basados en agentes proveen una herramienta valiosa para modelar la movilidad de la población, escalas más finas a nivel individuo proveen resultados más cercanos a los datos reportados pero requieren un alto costo computacional (almacenamiento y tiempo de ejecución). Una alternativa que debiera explorarse es la descripción espacio temporal usando autómatas celulares en mallas triangulares no estructuradas, dividir la región de estudio en regiones (patches) y cada región subdividida en celdas triangulares con el nivel de resolución requerido. Puesto que el número de celdas aumenta con el tamaño del área de estudio, es indispensable reducir el tiempo de cómputo, esto puede lograrse utilizando una implementación en paralelo ya sea usando máquinas de memoria distribuida (mpi) o máquinas de memoria compartida (OpenMp). Para modelar la movilidad de individuos en un área de estudio (dividida en diferentes regiones) se pueden usar datos de teléfonos móviles para realizar estimaciones de distancias de movilidad, así como funciones de probabilidad para estimar la fracción de individuos que pueden moverse. Las tasas de transmisión y recuperación puede definirse localmente e incluso variar en tiempo, además pueden modificarse de acuerdo a densidades locales de población, temperatura, y algunos otros factores socio-económicos, todos ellos georreferenciados.

En lo que respecta al ajuste de los modelos a los datos reales, la World Health Organization publica bases de datos con reportes de casos de contagios para diferentes enfermedades en varios países. Sin embargo, en la gran mayoría de los países en desarrollo el sistema de reporte de contagio empleado por las agencias de salud no es tan eficiente, esto trae como consecuencia que muy a menudo los datos de casos reportados en estos países se alejan de la realidad observada durante un brote epidémico. Bien valdría la pena modelar los casos de sub o sobre diagnosticados y estudiar su efecto en los modelos. Para el caso de medidas preventivas algunos autores consideran la subclasificación de los vectores usando huevos, larvas y adultos, esto es con la intención de proponer controles sobre los lugares donde se crían los vectores depositando larvicidas o para mosquitos adultos fumigaciones en áreas extensas. Las zonas marginadas (con considerables índices

de pobreza) parecen ser los mejores lugares para la proliferación de mosquitos, aun cuando sea fácil identificar estas zonas, todavía es un reto modelar y estimar las densidades de mosquitos, así como su dispersión debida a afectos de humedad y temperatura. Xue et al. ⁽⁶⁹⁾ exploran la posibilidad de contagio del vector con Wolbachia (enfermedad que afecta la vida promedio de los mosquitos), Mirsa y Sharma ⁽⁷⁰⁾ usan un modelo matemático determinista para estimar el efecto de las campañas en medios informativos como medida de reducción de vectores mientras que Dumont y Tchuente ⁽⁷¹⁾ analizan el uso de la liberación de mosquitos estériles como medida de control.

Es deseable geo localizar puntos de infección, para ello se recomendable incorporar sistemas de información geográfica, los cuales resultan convenientes para definir polígonos (área de estudio) y con ello una malla y así discretizar el área de estudio. Bases de datos con clasificaciones de tipo y/o uso de suelo (por ejemplo, urbano y rural) así como densidades de población, clasificación por grupo de edades y otra información geo social relevante pueden incorporarse a un modelo de autómata celular no estructurado.

Conclusiones

Se han revisado y clasificado modelos matemáticos usados para describir, predecir e intentar reducir la propagación del Chikungunya. La gran mayoría de los modelos son deterministas y prefieren hacer una descripción temporal en lugar de una espacial, hay un balance entre los modelos puramente teóricos y aquellos que buscan ajustarse a los datos de brotes. Los enfoque probabilísticos son los menos populares así como los análisis estadísticos. Cabe mencionar que los futuros trabajos debieran enfocarse a lograr descripciones espacio-temporales de la propagación así como incluir el análisis de medidas de control de vectores ya que actualmente no se cuenta con una vacuna o cura para el Chikungunya. Una alternativa que debiera explorarse es la descripción espacio temporal usando autómatas celulares en mallas triangulares no estructuradas, dividir la región de estudio en regiones (patches) y cada región subdividida en celdas triangulares con el nivel de resolución requerido. Al modelar la propagación de Chikungunya, el incluir o no co-infección con otras enfermedades transmitidas por vectores como dengue, Zika, dependerá de los casos específicos de regiones donde esta situación se presente. Decidir entre usar un modelo basado en individuos o un modelo basado sobre poblaciones dependerá del tamaño de la población, métodos basados en individuos funcionan bien con poblaciones del tamaño de ciudades, pueblos, aldeas o vecindarios mientras que modelos basados en poblaciones funcionan adecuadamente al simular pandemias sobre áreas homogéneas extensas. Finalmente, la elección de un modelo u otro dependerá en gran parte de los datos disponibles, si son en espacio, en tiempo o en ambos.

Referencias

1. Galán-Huerta K, Rivas-Estilla A, Fernández-Salas I, Farfan-Ale J, Ramos-Jiménez J. Chikungunya virus: A general overview. *Medicina universitaria*. 2015; 17(68): p. 175-183.
2. Paul B, Sadanand S. Chikungunya Infection: A Re-emerging Epidemic. *Rheumatology and therapy*. 2018;; p. 1-10.
3. Nava M, Searcy R, Juárez C, Valencia A. Chikungunya fever: current status in Mexico. *Bol Med Hosp Infant mex*. 2016; 73(2): p. 67-74.
4. Eurosurveillance. Europe's journal on infectious disease epidemiology, prevention and control, special edition: Chikungunya and Zika virus. Eurosurveillance.
5. ECDC. Meeting report, Expert meeting on chikungunya modelling. Stockholm.
6. Brauer F, Castillo-Chavez C, Mubayi A, Towers S. Some models for epidemics of vector-transmitted diseases. *Infectious disease modelling*. 2016; 1(1): p. 79-87.
7. Reiner R, Perkins A, Barker C, Niu T, Chaves L, Ellis A, et al. A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission. *J R Soc Interface*. 2013; 10(20120921): p. 1970–2010.
8. Chen D. *Modeling the Spread of Infectious Diseases: A Review*, chapter 2 Analyzing and Modeling Spatial and Temporal Dynamics of Infectious Diseases: John Wiley & Sons; 2014.
9. Duan W, Fan Z, Zhang P, Guo G, Quio X. Mathematical and computational approaches to epidemic modeling: a comprehensive review. *Frontiers of Computer Science*. 2015; 9(5): p. 806–826.
10. Bacaër N. Approximation of the basic reproduction number R_0 for vector-borne diseases with a periodic vector population. *Bulletin of mathematical biology*. 2007; 69(3): p. 1067-1091.
11. Ramchurn S, Goorah S, Mungla D, Ramsurrun B, Pydiah V, Summun A. A study of the 2006 Chikungunya epidemic outbreak in Mauritius. *Internet Journal of Medical Update*. 2007; 3(1): p. 11-21.
12. Dumont Y, Chiroleu F, Domerg C. On a temporal model for the chikungunya disease: modeling, theory and numerics. *Mathematical biosciences*. 2008;(213): p. 80-91.
13. Dumont Y, Chiroleu F. Vector control for the chikungunya disease. *Mathematical Biosciences*. 2010; 7(2): p. 313-345.
14. Moulay D, Pigné Y. A metapopulation model for chikungunya including populations mobility on a large-scale network. *Journal of theoretical biology*. 2012; 318: p. 129-139.
15. Yakob L, Clements A. A Mathematical Model of Chikungunya Dynamics and Control. *The Major Epidemic on Réunion Island*, Open Access. 2013.
16. Moulay D, Pigné Y. metapopulation model for chikungunya including populations mobility on a large-scale network. *Journal of theoretical biology*. 2013; 318: p. 129-139.
17. Hernández A, Olawoyin O, Taipe D, Cruz M, Morales E, Mubayi A. The Spatial-temporal Dynamics of Chikungunya in Most Affected Ecuadorian Provinces. [Online].; 2016.. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/40c0/0bc35c4881ade871e50fde0221dd6ce57485.pdf>.
18. Enos J, Schott R, Schott E. The Chikungunya virus: a system dynamics approach. *Proceedings of the 33rd International Conference of the System Dynamics Society*. 2015.
19. D Ruiz-Moreno ISI, Olson K, Harrington L. Modeling dynamics introduction of chikungunya virus in the united states <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001918>. *Plos neglected tropical diseases*. 2012; 6(11).
20. España G, Grefenstette J, Perkins A, Torres C, Campo A, Diaz H, et al. Exploring scenarios of chikungunya mitigation with a data-driven agent based model of the 2014–2016 outbreak in Colombia. *Scientific Reports*. 2018.
21. Dommar C, Lowe R, Robinson M, Rodó X. An agent-based model driven by tropical rainfall to understand the spatio-temporal heterogeneity of a chikungunya outbreak. *Acta tropica*. 2013;(129): p. 61-73.
22. Moulay D, Aziz M, Kwon H. Optimal control of Chikungunya disease: larvae reduction, treatment and prevention. *Mathematical biosciences and engineering*. 2012; 9(2): p. 369-392.
23. Alkama M, Rachik M, Bennar A. Optimal Control Strategy for a Discrete Chikungunya Model. *International Journal of Science and Research*. 2015; 4(3).
24. Hincapié-Palacio D, Ospina J. Mathematical modeling of Chikungunya fever control. *Smart Biomedical and Physiological Sensor Technology XII*. 2015; 9487.
25. Agosto F, Easley S, Freeman K, Thomas M. Mathematical Model of Three Age-Structured Transmission Dynamics of Chikungunya Virus. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2016.
26. Robinson M, Conan A, Dupng V, Ly S, Ngan C, Buchy P, et al. A model for a chikungunya outbreak in a rural cambodian setting: implications for disease control in uninfected areas. *Plos neglected tropical diseases*. 2014; 8(9): p. e3120.
27. Ndeffo M, Durham D, Skrip L, Nsoesie E, Brownstein J, Fish D, et al. Evaluating the effectiveness of localized control strategies to curtail chikungunya. *Scientific reports*. 2016; 6(23997).
28. Ruiz-Moreno D. Assessing chikungunya risk in a metropolitan area of Argentina through satellite images and mathematical models. *Biomedical central infectious diseases*. 2016; 16(49).
29. Erguler K, Chandra N, Proestos Y, Lelieveld J, Christophines G, Parham P. A large-scale stochastic spatiotemporal model for aedes albopictus-borne chikungunya epidemiology. *Plos One*. 2017; 12(3).
30. Roche B, B BC, Léger L, Pélagie R, Sochacki T, Cazelles B, et al. An ecological and digital epidemiology analysis on the role of human behavior on the 2014 Chikungunya outbreak in Martinique. *Scientific Reports*. 2017; 7(5967).
31. Poletti P, Messeri G, Ajeli M, Vallorani R, Rizzo C, Merler S. Transmission potential of chikungunya virus and control measures: The case of Italy. *Plos one*. 2011; 6(5).
32. Naowarat S, Thongjaem P, Tang M. Effect of Mosquito Repellent on the Transmission Model of Chikungunya Fever. *American Journal of Applied Sciences*. 2012; 9(4): p. 563-569.
33. Mandwariya M, Porwal P, Tiwari S. A Mathematical Model on Chikungunya Disease with Standard Incidence and Disease Induced Death Rate. *MAYFEB Journal of Mathematics*. 2016; 2: p. 1-6.

34. Liu X, Stechlin P. A Case Study: Chikungunya Outbreak in Réunion. En *Infectious Disease Modeling A Hybrid System Approach*.: Springer; 2017.
35. Requena D, Segovia J. Sugerencias a partir del análisis de sensibilidad de un modelo matemático de transmisión de Chikungunya. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2017; 33: p. 154-161.
36. Mniszewski S, Manore C, Bryan C, Del-Valle S, Roberts D. Towards a hybrid agent-based model for mosquito borne disease. *Proceedings of the 2014 Summer Simulation Multiconference article no. 10*. 2014.
37. Moore S, Bosch Q, Siraj A, Soda K, España G, Campo A, et al. Local and regional dynamics of chikungunya virus transmission in Colombia: the role of mismatched spatial heterogeneity. *BMC medicine*. 2018; 16(152).
38. Raigosa S, Aldana E, Muñoz A. A Simulation Model for the Chikungunya with Vectorial Capacity. *Applied Mathematical Sciences*. 2015; 9(140): p. 6953 – 6960.
39. Fischer D, Thomas S, Suk J, Sudre D, Hess A, Tjaden N, et al. Climate change effects on Chikungunya transmission in Europe: geospatial analysis of vector's climatic suitability and virus' temperature requirements. *International Journal of Health Geographics*. 2013; 12(1): p. 51.
40. Chadsuthi S, Althouse B, S Iamsirithaworn WT, Grantz K, Cummings D. Travel distance and human movement predict paths of emergence and spatial spread of chikungunya in Thailand. *Epidemiology and Infection*. 2018; 146: p. 1654-1662.
41. Kakarla S, Mopuri R, Rao S, Rao K, Kumaraswamy S, Rao M, et al. Temperature dependent transmission potential model for chikungunya in India. *Science of the Total Environment*. 2016.
42. Talawar A, Aundhakar U. Chikungunya epidemic modelling and application of mcmc methods. *International Journal of Applied Mathematics & Statistical Sciences (IJAMSS)*. 2017; 6(5).
43. Naowarat S, Tang M. Transmission model of chikungunya fever in the presence of two species of Aedes Mosquitoes. *American journal of applied sciences*. 2013; 10(5): p. 449-459.
44. Wang Y, Liu X. Stability and Hopf bifurcation of a within-host chikungunya virus infection model with two delays. *Mathematics and computer simulations*. 2017;(138): p. 31-48.
45. Bowong S, Dumont Y, Tewa J. A patchy model for Chikungunya-like diseases. *Biomath*. 2013; 2.
46. Zhu S, Verdiere N, Manceau D, Denis L, Kateb D. Modeling spatial spread of an epidemiologic model in spatially continuous domain. En: *Fourth International Conference on Complex Dynamical Systems in Life Sciences: Modeling and Analysis (4thICDS'2016)Agadir, Morocco*; 2016
47. Zhu S, Verdiere N, Denis J, Kateb D. Identifiability analysis and parameter estimation of a chikungunya model in spatially continuous domain. *Ecological complexity*. 2018; 34: p. 80 - 88.
48. Nsoesie E, Ricketts R, Brown H, Fish D, Durham D, Ndeffo M. Spatial and Temporal Clustering of Chikungunya Virus Transmission in Dominica. *PLoS Negl Trop Dis*. 2015; 9(8).
49. Johansson M, Powers A, Pesik N, Cohen N, Staples J. Nowcasting the Spread of Chikungunya Virus in the Americas. *Plos one*. 2014; 9(8).
50. Rezza G, Nicoletti L, Angelini R, R RR, Finarelli A, Panning M, et al. Infection with chikungunya virus in Italy: an outbreak in a temperate region. *The Lancet*. 2007; 370(9602): p. 1840-1846.
51. Gérardin P, Guernier V, Perrau J, Fianu A, Le-Roux K, Grivard P, et al. Estimating Chikungunya prevalence in La Réunion Island outbreak by serosurveys: Two methods for two critical times of the epidemic. *BMC infectious diseases*. 2008; 8(99).
52. Qiaoli Z, Jianfeng H, De W, Zijun W, Xinguang Z, Haojie Z, et al. Maiden Outbreak of Chikungunya in Dongguan City, Guangdong Province, China: Epidemiological Characteristics. *PLoS ONE*. 2012; 7(8): p. e42830. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0042830>.
53. Salje H, Cauchemez S, Alera M, Rodriguez-Barraquer I, Thaisomboonsuk B, Srikiatkachorn A, et al. Reconstruction of 60 Years of Chikungunya Epidemiology in the Philippines Demonstrates Episodic and Focal Transmission. *the journal of infectious diseases*. 2015; 213(4): p. 604 - 610.
54. Boëlle P, Thomas G, Vergu E, Renault P, Valleron A, Flahault A. Investigating transmission in a two-wave epidemic of Chikungunya fever. Reunion Island. *Vector-Borne and zoonotic diseases*. 2008; 8(2): p. 207 - 218.
55. Oviedo-Pastrana M, Méndez N, Mattar S, Arrieta G, Gomezcaeres L. Lessons learned of emerging Chikungunya virus in two populations of social vulnerability of the Colombian tropics: epidemiological analysis. *Archives of Public Health*. 2018; 76(36).
56. Escobar L, Qiao H, Townsend A. Forecasting Chikungunya spread in the Americas via data-driven empirical approaches. *Parasites & Vectors*. 2016; 9(112).
57. Palaniyandi M. The environmental aspects of dengue and chikungunya outbreaks in India: GIS for epidemic control. *International Journal of Mosquito Research*. 2014; 1(2): p. 35-40.
58. Guzzetta G, Montarsi F, Baldacchino F, Metz M, Capelli G, Rizzoli A. Potential Risk of Dengue and Chikungunya Outbreaks in Northern Italy Based on a Population Model of Aedes albopictus (Diptera: Culicidae). *PLoS Negl Trop Dis* doi:10.1371/journal.pntd.0004762. 2016; 10(6): p. e0004762.
59. Guzzetta G, Trentini F, Poletti P, Baldacchino F, Montarsi F, Capelli G, et al. Effectiveness and economic assessment of routine larviciding for prevention of chikungunya and dengue in temperate urban settings in Europe. *Plot neglected tropical diseases*. 2017.
60. Isea R, Longren K. A Preliminary Mathematical Model for the Dynamic Transmission of Dengue, Chikungunya and Zika. *American Journal of Modern Physics and Application*. 2016; 11(2): p. 11-15.
61. Manore C, Hickmann K, Xu S, Wearing H, Hyman J. Comparing dengue and chikungunya emergence an endemic transmission in A.aegypti and A.albopictus. *Journal of theoretical biology*. 2014; 356: p. 174 - 191.

62. Sanchez F, Barboza L, Burton D, Cintrón A. Comparative analysis of dengue versus chikungunya outbreaks in Costa Rica. *Richerche di matematica*. 2018; 67(1): p. 163 - 174.
63. Báez N, Casas M, Danis R, Velasco J. A mathematical model for Dengue and Chikungunya in Mexico. *bioRxiv preprint first posted online*. 2017;; p. doi: <http://dx.doi.org/10.1101/122556>.
64. Manrique A, Muñoz D, Muñoz A, Ropero M, Raigosa S, Jamboos J, et al. Analysis of a Mathematical Model for Dengue – Chikungunya. *Applied Mathematical Sciences*. 2017; 11(59): p. 2933 – 2940.
65. Mordecai E, Cohen J, M ME, Gudapati P, Johnson L, Lippi C, et al. Detecting the impact of temperature on transmission of Zika, dengue, and chikungunya using mechanistic models. *PLoS neglected tropical diseases*. 2017; 11(4): p. e0005568.
66. Rossi G, Karki S, Lee R, Mashall W, O'hara M. The spread of mosquito-borne virus in modern times: A spatio-temporal analysis of dengue and chikungunya. *Spatial and spatio-temporal epidemiology*. 2018.
67. Riou J, Poletto C, Boëlle P. A comparative analysis of Chikungunya and zika transmission. *Epidemics*. 2017; 19: p. 43 - 52.
68. Aguiar B, Camila L, Virginio F, Suesdek L, Chiaravalloti F. Potential risk of zika and chikungunya outbreaks in Brazil: a modeling study. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018; 70: p. 20 - 29.
69. Xue L, Fang X, Hyman J. Comparing the effectiveness of different strains of wolbachia for controlling chikungunya. *Dengue fever and zika, neglected tropical diseases*. 2018.
70. Misra A, Sharma A. A mathematical model for control of vector borne diseases through medi campaigns. *Discrete and Continuous Dynamical Systems Series B*. 2013; 18(7).
71. Dumont Y, Tchenche J. Mathematical studies on the sterile insect technique for the Chikungunya disease and *Aedes albopictus*. *Journal of Mathematical Biology*. 2012; 65(5): p. 809 – 854.
72. Nava M, Searcy R, Juárez C, Valencia A. Chikungunya fever: current status in Mexico. *Bol Med Hosp Infant mex*. 2016; 73(2): p. 67-74.
73. Reiner R, Perkins A, Barker C, Niu T, Chaves L, Ellis A, et al. A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission: 1970–2010. *J R Soc Interface* 10. 2013; 10(81): p. 20120921.
74. Chen D. *Modeling the Spread of Infectious Diseases: A Review*. En.: *Wiley Series in Probability and Statistics* p. chapter 2 *Analyzing and Modeling Spatial and Temporal Dynamics of Infectious Diseases*.
75. Duan W, Fan Z, Zhang P, Guo G, Quio X. Mathematical and computational approaches to epidemic modeling: a comprehensive review. *Frontiers of Computer Science Springer*. 2015; 9(5): p. 806–826.
76. Muñoz AMDMA, Ropero M, Raigosa S, Jamboos J, Betancourt F. Analysis of a Mathematical Model for Dengue – Chikungunya. *Applied Mathematical Sciences*. 2017; 11(59): p. 2933 – 2940.
77. Hernández A, Olawoyin O, Taipe D, Cruz M, Morales E, Mubayi A. The Spatial-temporal Dynamics of Chikungunya in Most Affected Ecuadorian Provinces. 10.13140/RC.2.2.28772.88969. 2016.
78. Liu X, Stechliski P. Application of control strategies to a seasonal model of chikungunya disease. *Applied mathematical modelling*. 2015; 39: p. 3194-3220.
79. Galán K, Rivas A, Fernández I, Farfan A, Ramos J. Chikungunya virus: a general overview. *Medicina unievrstari*. 2015; 17(68): p. 75-183.
80. Paul B, Sadanand S. Chikungunya Infection: A Re-emerging Epidemic. *Rheumatology and therapy*. 2018;; p. 1 - 10.
81. Aldila D, Agustin M. A Mathematical Model Of Dengue-Chikungunya Co-Infection In A Closed Population. *International Conference on Mathematics: Pure, Applied and Computation*. 2018.