

Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue

María Eugenia

Puerta Yepes

Editora académica



MATEMÁTICAS

COLECCIÓN ACADÉMICA

Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue

María Eugenia Puerta Yepes

Editora académica



Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue / Andrea Arévalo-Cortés...
[et al.] ; María Eugenia Puerta Yepes, editora académica. -- Medellín : Editorial EAFIT, 2025.

254 p. ; il. ; 24 cm. -- (Académica).

ISBN: 978-958-720-986-0

ISBN: 978-958-720-987-7 (versión EPUB)

ISBN: 978-958-720-988-4 (versión PDF)

1. Dengue – Diagnóstico. 2. Dengue – Prevención y control. 3. Dengue – Modelos matemáticos. 4. Dengue – Investigaciones – Colombia. 5. Epidemiología – Modelos matemáticos. 6. Enfermedades transmitidas por vectores. I. Puerta Yepes, María Eugenia, edit. II. Tít. III. Serie.

614.58852 cd 23 ed.

M689

Universidad EAFIT - Centro Cultural Biblioteca Luis Echavarría Villegas

Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue

Primera edición: julio de 2025

© Editorial EAFIT

Carrera 49 No. 7 sur – 50. Medellín, Antioquia

<http://www.eafit.edu.co/editorial>

Correo electrónico: obraseditorial@eafit.edu.co

ISBN: 978-958-720-986-0

ISBN: 978-958-720-987-7 (versión EPUB)

ISBN: 978-958-720-988-4 (versión PDF)

DOI: <https://doi.org/10.17230/978-958-720-986-0>

Coordinación editorial: Heiner Mercado Percia

Corrección de textos: Christian Martínez y Heiner Mercado Percia

Diseño y diagramación: Daniel Felipe Loaiza

Imagen de carátula: www.freepik.es

Universidad EAFIT | Vigilada Mineducación. Reconocimiento como Universidad: Decreto Número 759, del 6 de mayo de 1971, de la Presidencia de la República de Colombia. Reconocimiento personería jurídica: Número 75, del 28 de junio de 1960, expedida por la Gobernación de Antioquia. Acreditada institucionalmente por el Ministerio de Educación Nacional hasta el 2026, mediante Resolución 2158 emitida el 13 de febrero de 2018.

Prohibida la reproducción total o parcial, por cualquier medio o con cualquier propósito, sin la autorización escrita de la editorial

Editado en Medellín, Colombia

Contenido

Introducción11

Capítulo 117

Dengue en Colombia

Andrea Arévalo-Cortés, Ana María Mejía-Jaramillo, Yurany Granada Garzón, Sara Zuluaga, Ana Isabel Gutiérrez, Omar Cantillo-Barraza y Omar Triana-Chávez

Introducción17

 Epidemiología del dengue18

 Los insectos vectores20

 Biología de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus)20

 Apareamiento25

 Alimentación26

 Ciclo gonadotrópico27

Aedes aegypti en Colombia28

Aedes albopictus, otro vector del dengue29

 El virus dengue.....32

 Transmisión del virus34

 La enfermedad36

Estrategias para el control del dengue38

 Vigilancia entomológica de *Aedes aegypti*..... 38

Detección molecular del virus	42
Control químico de <i>Aedes aegypti</i>	43
Susceptibilidad y resistencia de <i>Aedes aegypti</i> a los insecticidas en Colombia.....	44
Variables climáticas	47
Mapeo y modelado espacial y temporal aplicado al dengue	47
Modelos para el abordaje social para la prevención y control del dengue.....	50
Colonias de mosquitos del Grupo BCEI de la Universidad de Antioquia	52
Factores fisicoquímicos y ambientales	53
Secado y almacenamiento de los huevos	54
Inundación y eclosión de los huevos	55
Mantenimiento de estados inmaduros provenientes de criaderos o estados inmaduros mantenidos en el laboratorio	55
Consideraciones finales.....	55
Capítulo 2	59
Epidemiología matemática <i>María de Lourdes Esteva</i>	
Capítulo 3	75
Canal endémico <i>Diana Paola Lizarralde y María Eugenia Puerta</i>	
Introducción	75
Metodologías para el cálculo de canales endémicos	77
Método de los cuartiles.....	78

Método de las medias geométricas.....	79
Promedios móviles.....	81
Resultados	82
Canales endémicos para Bello	82
Canales endémicos para Riohacha.....	87
Conclusiones.....	91
Capítulo 4	95
Matemáticas para entender el dengue	
<i>Diana Paola Lizarralde y María Eugenia Puerta-Yépes</i>	
Introducción	95
Formulación de los modelos matemáticos.....	96
Definición de rangos apropiados para los parámetros y condiciones iniciales del modelo a partir de la información disponible	101
Número reproductivo básico.....	102
El método de la matriz de la siguiente generación para calcular el número reproductivo básico.....	103
Teoría de estabilidad	103
Análisis de estabilidad en modelos epidemiológicos	112
Resultados.....	113
Ejemplo 1: Formulación del modelo SIR	114
Análisis cualitativo del modelo SIR.....	115
Ejemplo 2: Formulación de un modelo que simula la transmisión del dengue.....	117
Cálculo de los rangos para algunos parámetros del modelo.....	120

Análisis cualitativo del modelo	122
Ejemplo de análisis de estabilidad	125
Conclusiones.....	129
Capítulo 5	133
Estimación de parámetros y control	
<i>Carlos M. Vélez S., Alexandra Cataño-López y Daniel Rojas Díaz</i>	
Introducción	133
Métodos	140
Aspectos experimentales: zona de estudio	
y casos de dengue	141
Modelo matemático y simulación de la infección	
del dengue	142
Estimación de parámetros y cálculo de los intervalos	
de confianza.....	147
Análisis de incertidumbre y sensibilidad.....	151
Resultados.....	162
Estimación de parámetros	163
Cálculo de los intervalos de confianza	172
Gráficas del análisis de sensibilidad global	179
Simulación de diferentes escenarios de control	186
Conclusiones	192
Capítulo 6	195
Modelos basados en individuos	
<i>Mauricio Toro</i>	
Introducción	195

Modelos	196
Modelo de agentes para Tailandia	196
Modelo de agentes para Estados Unidos (Washington)	199
Modelo de agentes para México (Yucatán)	200
Modelo de agentes para Colombia (Bello)	201
Métodos	204
Estimación de parámetros en modelos de agentes	204
Estimación de los parámetros de inmunidad	204
Estimación de parámetros de infección	205
Métodos formales para simulación basada en agentes	205
Cálculos de procesos	206
Cálculos de procesos de tiempo continuo	206
Conclusiones	207
Capítulo 7	209
Sistemas de alerta temprana para el dengue	
<i>Mauricio Toro y Camilo Londoño López</i>	
Introducción	209
Herramientas para el pronóstico	209
Dengue ME	209
EpiSimS	210
LIRAA	211
LAIS	211
APEETVE	212

Métodos para desarrollar APEETVE	212
Python	212
Bottle	213
Mapbox	213
Numpy, SciPy y Matplotlib	213
Módulos de APEETVE	214
Datos para procesamiento en cada módulo	214
Simulador para el control de la enfermedad	214
Canal endémico	215
Mapa de riesgo	216
Georreferenciación de casos	216
Predicción de casos de la enfermedad	216
Conclusiones	217
Referencias	219
Sobre los autores	255

Introducción

El principal vector del virus del dengue es el mosquito *Ae. Aegypti*, cuyo origen se atribuye a la región etiópica que agrupa la mayor cantidad de especies del subgénero *Stegomyia* Theobald, 1901, del cual hace parte este culícino. Allí, este mosquito es una especie silvestre y habita libre del contacto con el hombre. Ancestralmente, desde esas áreas, inició una dispersión efectuada por el hombre, que lo ha llevado a constituirse en un mosquito cosmopolita. Su presencia es o fue detectada en la mayor parte de las áreas tropicales o subtropicales, comprendidas entre los 45° de latitud norte y los 35° de latitud sur, en las zonas isotermales intermedias a los 20°C (OMS 2009).

El dengue es uno de los virus transmitidos por el mosquito del género *Aedes*, con más importancia a nivel mundial. Esta patología se ha convertido en un problema de salud pública en regiones tropicales y subtropicales con un gran impacto epidemiológico, social y económico [1]. Para el año 2015 fueron reportados un total de 79,6 millones de casos en 196 países [2], afecta a todos los grupos sociales, pero es más selectivo con la población pobre, en particular, en las zonas suburbanas porque no tienen agua potable y los habitantes la almacenan en contenedores que a menudo se convierten en lugares de reproducción de *Ae. Aegypti*. En la actualidad, en contados países del mundo existen vacunas autorizadas o terapias específicas para la

prevención o tratamiento del dengue [3]. Aunque algunos países han licenciado vacunas contra él: México, Filipinas y Brasil [4], se ha sugerido que esta puede ser contraproducente por un fenómeno llamado potenciación inmunitaria o ADE (del inglés *antibody dependent enhancement*) [5]. En este caso, la infección por uno de los cuatro serotipos del dengue no protege contra una posterior infección con los otros serotipos, por el contrario, parece aumentar el riesgo de que la próxima infección desencadene una forma mucho más grave de la enfermedad [6]. Por ello, dichas vacunas tienen restricciones de aplicación sobre la población humana.

De acuerdo con lo anteriormente dicho, hasta ahora, la mejor forma de reducir el impacto del *Ae. aegypti* es mitigar su presencia en ciudades endémicas; sin embargo, los esfuerzos que se han realizado contra el vector no han frenado su rápida aparición. El solo uso de control químico puede conllevar efectos tanto en los mosquitos, asociada a la resistencia [7], como a los humanos por su grado de toxicidad [8]. En los últimos 3 años, en algunas de las regiones de Colombia se han implementado otras estrategias de control biológico (mosquitos portadores de *Wolbachia*) [9], que parecen tener menos impactos en la población humana y en el medio ambiente.

De otra parte, la alta incidencia del dengue tiene un efecto en los costos del sistema de salud colombiano. El costo por un caso de dengue ambulatorio, hospitalizado o de dengue grave es de US\$52,8; US\$235,8 o US\$1512,2 respectivamente [10].

De lo anterior se deriva la necesidad de diseñar estrategias de control que optimicen su efecto en la reducción de las poblaciones del *Ae. aegypti* y por ende aminoren los costos en el sistema de salud, con la integración de múltiples metodologías para reducir la carga de enfermedades como el dengue.

Para discutir y evaluar el potencial de las estrategias de control y prevención sobre enfermedades infecciosas como esta, el uso de modelos matemáticos juega un papel importante en el desarrollo de estrategias de control óptimas [11, 12]. El desarrollo de políticas de salud pública requieren de la integración de información, variables biológicas e incertidumbre, y los modelos matemáticos ayudan a determinar algunas condiciones de aplicación del control, por ejemplo, conocer el porcentaje de personas infectadas en una población susceptible vacunada (en escenarios donde una vacuna sea 100 % efectiva) [13], determinar cuándo realizar control químico y en qué lugares [14], conocer la dinámica de la población bajo infección con *Wolbachia* [15, 16], entre muchos otros.

Adicionalmente, el desarrollo e implementación de estos modelos podría ayudar a desarrollar sistemas de alerta temprana con el fin de conocer la incidencia de este virus. El pronóstico preciso y temprano del dengue es una herramienta eficaz para mejorar la toma de decisiones por parte de las entidades involucradas en el problema [17].

A pesar de la información que brindan los estudios, aún no hay una metodología, estrategia o herramienta que permita inte-

grar componentes teóricos y prácticos que brinden información de prevención y control en políticas de salud pública. De igual modo, las unidades epidemiológicas en Colombia no poseen un método claro ni efectivo para medir la eficacia de las estrategias implementadas. Por lo tanto, para identificar potenciales estrategias de control y evaluar su eficacia en zonas afectadas, es necesario considerar modelos que se ajusten a las realidades e información de cada sitio de incidencia de la enfermedad. El texto se construye, a través de varios capítulos, un camino en esa dirección, por lo cual se toman datos de varias regiones de Colombia para formular modelos matemáticos que permitan dimensionar las estrategias de control más adecuadas entre las propuestas desde la política pública. Además, se discuten las ventajas y desventajas del uso de algunos elementos frecuentes en el campo de la epidemiología, como el canal endémico y el número reproductivo básico, así como aproximaciones desde la modelación basada en individuos y sus limitaciones en el estudio del dengue. Finalmente, se muestran los intentos por integrar a través de diferentes *softwares* los modelos propuestos y su implementación computacional a nivel mundial, dentro de los cuales se presenta el desarrollado por los autores de este texto.

En el capítulo 1, se describen las generalidades del virus dengue, desde la biología hasta la epidemiología de la enfermedad en Colombia y el mundo, con un amplio recorrido por los insectos vectores que lo transmiten. Se describen los dos principales mosquitos que transmiten el virus dengue, así como aspectos de

su biología, el control químico con insecticidas y los mecanismos moleculares y bioquímicos de resistencia a estos. Finalmente, se hace una descripción de las cepas de mosquitos aisladas de diferentes regiones de Colombia y sus principales características biológicas. Este trabajo desarrollado por el Grupo de Investigación en Biología y Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Antioquia (Medellín), ofrece una visión integral del dengue en Colombia.

En el capítulo 2, de la mano de la experta a nivel mundial en modelos matemáticos para el dengue, María de Lourdes Esteva Peralta, trataremos sobre epidemiología matemática, su importancia, su historia, definiciones y trabajos existentes en esta área.

Los capítulos 3, 4, 5, 6 y 7 son desarrollados por el grupo interdisciplinario en epidemiología matemática de la Universidad EAFIT (Medellín, Colombia).

En el capítulo 3 veremos qué es el canal endémico, cómo funciona el método de los cuartiles, medias geométricas y promedios móviles. Finalmente, abordaremos los cálculos de canales endémicos para Bello y Riohacha.

En el capítulo 4 presentaremos los modelos matemáticos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales. Aquí veremos cómo se hace la formulación de los modelos, el número reproductivo básico R_0 , la teoría de la estabilidad y cómo aplicarlo a un modelo que simula la transmisión del dengue en algunas regiones de Colombia.

En el capítulo 5 trataremos un modelo para el dengue que permita evaluar los efectos de medidas de control para contener la enfermedad, utilizando los datos de algunas zonas de estudio de Colombia, lo cual implica realizar procesos de estimación de parámetros y cálculo de los intervalos de confianza.

También, expondremos un análisis de incertidumbre y sensibilidad de los modelos matemáticos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales.

En el capítulo 6 presentaremos modelos basados en individuos. Estudiaremos los modelos de agentes que se han desarrollado para Tailandia, Estados Unidos, México y Colombia. Además, veremos los resultados que se han obtenido para Tailandia, Washington, Yucatán y Bello-Antioquia.

Por último, en el capítulo 7 conoceremos los *softwares* que existen para modelos matemáticos y estadísticos para pronóstico y entendimiento de la enfermedad del dengue.

La posibilidad de realizar este libro se debe a la cofinanciación dada por el Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación de Colombia, a través del proyecto con código 1115-725-53478, contrato 887 de 2015, a la Universidad EAFIT y a la Universidad de Antioquia.

Capítulo 1

Dengue en Colombia

DOI:10.17230/978-958-720-986-0ch1

*Andrea Arévalo-Cortés, Ana María Mejía-Jaramillo,
Yurany Granada Garzón, Sara Zuluaga, Ana Isabel Gutiérrez,
Omar Cantillo-Barraza y Omar Triana-Chávez*

Introducción

El dengue es considerado como la enfermedad viral más importante, debido a que los brotes ejercen una enorme carga para las poblaciones en los sistemas de salud y economías en la mayoría de los países tropicales y subtropicales del mundo. En Colombia, el dengue representa un problema prioritario en salud pública debido a la intensa transmisión viral, con tendencia creciente, producto de diversos factores tales como ciclos epidémicos cada vez más cortos, cambio climático, aumento en la frecuencia de brotes de dengue grave, circulación simultánea de los cuatro serotipos, urbanización con aumento de poblaciones humanas con viviendas inadecuadas e infestación por *Ae. aegypti* en más del 90 % del territorio nacional en zonas situadas por debajo de los 2.302 msnm, como fue recientemente registrado para Colombia [18, 19].

Epidemiología del dengue

El dengue se presenta en zonas tropicales y subtropicales en las que se desarrolla el vector. Debido a la alta adaptabilidad de *Aedes spp.*, la enfermedad se concentra en zonas urbanas en las que hay alta densidad de humanos y mosquitos. Durante el siglo xx, la globalización, el aumento de la migración, el turismo y el intercambio gracias al uso de aviones como medio de transporte permitieron la diseminación del vector a todas las regiones tropicales y subtropicales del mundo. Este fenómeno, junto con el rápido crecimiento poblacional y la urbanización mal planificada, ha conducido a un gran aumento de la incidencia de la enfermedad, presentándose actualmente casos en casi 128 países, incluidas regiones de Asia, África, América y el Mediterráneo.

Esta enfermedad infecciosa reemergente afecta a personas de cualquier edad, género y nivel socioeconómico, sin embargo, el mayor número de casos se notifican en las Américas, donde circulan los cuatro serotipos del virus dengue (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Se estima que más de la mitad de la población mundial está expuesta a la infección y que en un año se presentan alrededor de 390 millones de casos que conducen a aproximadamente 20 mil muertes. El aumento de la carga de la enfermedad ha sido notorio en las últimas décadas en Latinoamérica y el Caribe, en donde se notificaron incrementos acelerados en casos de dengue, dengue grave y muertes, caracterizadas por picos recurrentes en intervalos de 3 a 5 años.

El dengue genera una alta carga económica para las familias y el Gobierno, debido a los costos médicos y los días de trabajo perdidos por la enfermedad. De acuerdo con las estimaciones realizadas en varios estudios, un episodio de dengue representa un ausentismo laboral de 14,8 días en pacientes ambulatorios, y acarrea un costo de 514 dólares, mientras que los episodios de dengue grave implican un ausentismo de 19 días con un costo promedio de 1.491 dólares [20].

Según algunos estudios epidemiológicos del dengue en Colombia, entre los años 1999 y 2010, se reportaron 628.016 casos en el país, con rangos entre 22.775 (en el año 2000) y 147.670 (en el año 2010), además de las ocurrencias de tres períodos epidémicos en los años 2001, 2003 y 2010. En el año 2010 se presentó el mayor número de reportes de infección registrada en Colombia, con una incidencia de 577 por cada 100.000 habitantes. Entre 2011 y 2018, cerca de 461.299 casos de dengue fueron reportados de acuerdo con los datos entregados por el sistema de vigilancia nacional [21], con rangos entre 12.780 en 2011 y 122.441 en 2013.

Adicionalmente, durante este período se presentó el ingreso al país de dos nuevas arbovirosis (chikungunya y zika), las cuales generaron brotes epidémicos. Entre los años 2014 y 2018 un total de 74.044 casos de chikungunya fueron reportados, mientras que entre 2016 y 2018, 145.227 casos de zika fueron registrados por el Sistema de Salud Pública (SIVIGILA). En Colombia se reportó durante el año 2018 la cocirculación de DENV-1, DENV-2

y DENV-3 y se notificaron 44.825 casos, de los cuales 1,2 % fueron dengue grave. Para la semana epidemiológica 52 del 2019, se notificaron 127.553 casos de dengue, 535 casos de chikungunya y 429 casos de zika [22]. Meta, Tolima, Huila, Santander, Cesar, Valle del Cauca, Sucre, Norte de Santander, Antioquia y Casanare están dentro de los departamentos que notificaron el 72,4 % de los casos de dengue a nivel nacional. Desde la semana 8, los eventos presentaron un comportamiento por encima del número esperado de casos a nivel nacional, lo que ubica al país en situación de epidemia. Para 2019 se reportó la cocirculación de los 4 serotipos.

Los insectos vectores

El virus dengue es transmitido por mosquitos del género *Aedes*, siendo las principales especies transmisoras *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*. Este mosquito pertenece a la subfamilia Culicinae y es capaz de transmitir varios virus, incluyendo los virus de dengue, chikungunya, zika y fiebre amarilla. Tiene una gran adaptabilidad al ambiente y se encuentra en zonas rurales y urbanas, específicamente en sitios en los que se acumula agua limpia, donde pone sus huevos. Las hembras transmiten el virus al picar a humanos para alimentarse de su sangre, lo cual sucede a cualquier hora del día.

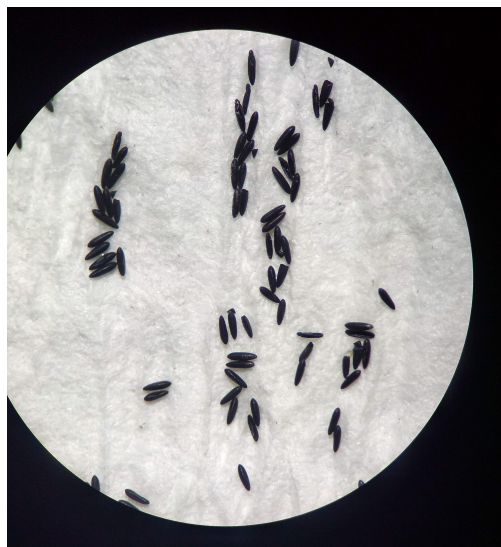
Biología de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Linnaeus)

El mosquito *Ae. aegypti* es el principal vector de dengue y otras arbovirosis, ya que ha evolucionado para aparearse, alimentar-

se, descansar y poner huevos dentro y alrededor de viviendas humanas. La distribución de *Ae. aegypti* estaba limitada a las regiones tropicales y subtropicales, entre latitudes 35° norte y 35° sur, pero en los últimos años se ha reportado hasta 45° de latitud norte, con registro de brotes epidémicos de dengue en los Estados Unidos en Hawaii, Texas y durante el año 2010 en la Florida [23]. El dengue es una de las mayores preocupaciones de salud pública, porque es la enfermedad viral transmitida por vectores de más amplia distribución, con incremento de 30 veces en su incidencia global en los últimos 50 años [24,25].

Ae. aegypti es un insecto de metamorfosis completa (holometábola), que durante su desarrollo ontogénico pasa por los estadios de huevo, larva (L1, L2, L3 y L4), pupa y adulto [26]. La fecundación ocurre durante la postura y el desarrollo embrionario se completa en 48 horas, si el ambiente es húmedo y cálido, pero puede prolongarse hasta 5 días con temperaturas bajas. Los huevos miden aproximadamente 1 mm de longitud, tienen forma de cigarro y son más tersos que los de la mayoría de las especies que se crían en recipientes. Estos son depositados individualmente por encima del nivel del agua en las paredes del recipiente y en el momento de la postura son blancos, pero muy rápidamente adquieren un color negro brillante (figura 1).

Figura 1: Huevos de *Ae. aegypti* obtenidos en el laboratorio BCEI de la Universidad de Antioquia.



Fuente: Foto tomada por Yurany Granada, grupo BCEI, Universidad de Antioquia.

Una vez que se ha completado el desarrollo embrionario, los huevos son capaces de resistir largos períodos de desecación, que puede prolongarse por más de un año en algunas ocasiones. Cuando ellos son eventualmente mojados, la acción bacteriana de la materia orgánica contenida en el agua disminuye la tensión de oxígeno y proporciona un estímulo para la eclosión. Algunos de ellos hacen eclosión en los primeros 15 minutos de contacto con el agua, pero otros solo responden hasta que son mojados varias veces [27]. La resistencia de los huevos de *Ae. aegypti* a la desecación es uno de los principales obstáculos para su control. Esta condición permite que estos puedan transportarse a gran-

des distancias en recipientes secos. Por lo tanto, la eliminación de mosquitos adultos y larvas en una localidad no imposibilita la reinfestación a través de huevos que hayan permanecido ocultos en recipientes secos [27].

Las larvas presentan un ciclo de 4 estadios larvales (figura 2), son exclusivamente acuáticas, y es el período de mayor alimentación y crecimiento, debido a que pasan la mayor parte del tiempo alimentándose de material orgánico (detritos, bacterias, diatomeas, algas y otros microorganismos). Las larvas se alimentan de partículas en suspensión al filtrar el agua con partes de la boca modificadas, a menudo denominadas “cepillos bucales”. Cuando la larva ha adquirido suficiente energía y se encuentra en el cuarto estadio, se activa la metamorfosis, cambiando la larva a una pupa. En condiciones óptimas, con temperaturas de 25°C a 29°C, el período desde la eclosión hasta la pupación puede ser de 5 a 7 días, pero comúnmente dura de 7 a 14 días. En condiciones adversas, como bajas temperaturas, nutrientes insuficientes y alta densidad de larvas, este período puede extenderse por varias semanas. Las pupas son la última etapa inmadura, son móviles, no se alimentan, gastan casi todo el tiempo respirando cerca de la superficie y presentan un estado de reposo donde se producen importantes modificaciones anatómico-fisiológicas hasta la aparición de los adultos (figura 2). Esta etapa dura de 2 a 3 días, dependiendo principalmente de la temperatura.

Figura 2: Etapas larvales y pupa de *Ae. aegypti*.



Nota: Foto tomada por Yurany Granada, grupo BCEL,
Universidad de Antioquia.

Al emerger la pupa, el insecto adulto permanece en reposo permitiendo el endurecimiento del exoesqueleto y las alas. Tanto los mosquitos machos como las hembras se alimentan de néctar, pero las hembras están adaptadas para la alimentación con sangre, proceso que facilita la maduración de sus huevos. En la mayoría de los insectos voladores, inclusive otras especies de mosquitos, el adulto también representa la importante fase de la dispersión [27]. Los adultos del *Aedes spp.* pueden distinguirse de la mayoría de los otros culícinos por su abdomen agudo y la ausencia de cerdas espiraculares. *Ae. aegypti* es un mosquito oscuro con bandas blancas en las bases de los segmentos tarsales y un característico diseño en forma de lira en el mesonoto. Como en otras especies de culícinos, el macho se distingue de la hembra por sus antenas plumosas y palpos más largos [27] (figura 3).

Figura 3: Mosquitos *Ae. aegypti* adultos.



Nota: La imagen resalta las diferencias en las antenas plumosas entre hembras (izquierda) y machos (derecha).

Apareamiento

Dentro de las 24 horas siguientes a la emergencia, ambos sexos pueden aparearse y las hembras pueden tener una alimentación sanguínea. Estas dos actividades a menudo ocurren simultáneamente, ya que los machos son atraídos por los mismos hospederos vertebrados que las hembras, lo cual facilita el apareamiento. El apareamiento generalmente se realiza durante el vuelo, pero en algunas ocasiones se lleva a cabo en una superficie vertical u horizontal. Una fuente de atracción del macho hacia la hembra es el sonido emitido por el batir de sus alas durante el vuelo [27]. Durante este, el macho sujeta la punta del abdomen de la hembra con su terminalia e inserta su edeago en la cámara genital. La bolsa copulatriz de la hembra se llena de espermatozoides y luego pasa a las espermatecas (una de mayor tamaño y dos más pequeñas) donde se almacena antes de la fertilización de los óvulos.

Las hembras de *Ae. aegypti* generalmente se aparean solo una vez, ya que un único evento de inseminación es suficiente para que se almacene suficiente esperma dentro de las espermatecas para fertilizar todos los óvulos que ella desarrollará durante su vida. Adicionalmente, las hembras no son receptivas y refractarias a una copulación adicional debido a las proteínas del fluido seminal transferidas por el macho durante el apareamiento [27–29]. Esta condición puede terminar si las espermatecas no se han llenado adecuadamente. Estudios de laboratorio han comprobado que el 14 % de las hembras están involucradas en múltiples apareamientos (poliandria) dentro de un período de 48 horas [29]. La poliandria en una población natural de *Ae. aegypti* es baja (6,25 %), pero también es probable que esté subestimada [30].

Alimentación

Las hembras se alimentan de la sangre de la mayoría de los vertebrados, pero muestran una marcada predilección por el hombre. Ellas vuelan en sentido contrario al viento, desplazándose mediante corrientes de aire lentas, siguiendo los olores y gases emitidos por el hospedero. Cuando están cerca, utilizan estímulos visuales para localizar el hospedero mientras sus receptores táctiles y térmicos las guían hacia el sitio de alimentación. El propósito primordial de la alimentación sanguínea es proporcionar una fuente de proteínas para el desarrollo de los huevos. La alimentación sanguínea y la postura se llevan a cabo principal-

mente durante el día, especialmente durante las primeras horas o a la media mañana y a media tarde o al anochecer [27]. Las partes bucales del macho no están adaptadas para chupar sangre, razón por la cual su alimentación se basa en el consumo de carbohidratos tales como el néctar de las plantas para suplir sus requerimientos energéticos [27].

Ciclo gonadotrópico

Generalmente, después de cada alimentación sanguínea se desarrolla un lote de huevos. Sin embargo, las hembras con frecuencia se alimentan con sangre más de una vez entre cada postura, especialmente si son perturbadas antes de estar completamente llenas de sangre. Si una hembra completa su alimentación sanguínea (2-3 mg de sangre), desarrollará y pondrá aproximadamente entre 100-200 huevos. Generalmente, el intervalo entre la alimentación sanguínea y la postura es de 3 días en condiciones óptimas de temperatura, y la hembra puede alimentarse de sangre nuevamente el mismo día en que pone los huevos. La mayoría de las posturas ocurren hacia el final de la tarde. La hembra grávida es atraída hacia recipientes oscuros o sombreados con paredes duras, sobre los cuales deposita sus huevos. La hembra prefiere aguas relativamente limpias, claras, transparentes, en lugar de turbias y contaminadas con un contenido orgánico alto. Generalmente, la hembra distribuye los huevos de un mismo lote entre varios recipientes [27].

Ae. aegypti es altamente endofílico y antropofílico. Las etapas inmaduras se encuentran en hábitats llenos de agua, principalmente en contenedores u objetos domésticos como canecas, macetas, llantas, electrodomésticos dañados, bebederos para animales cuya agua no se cambia periódicamente. Asimismo, canaletas obstruidas y trampas de desagües también se utilizan con frecuencia como sitios de cría para esta especie.

***Aedes aegypti* en Colombia**

Ae. aegypti fue introducido al país desde África, en los barcos con esclavos que venían a Cartagena y, posteriormente, al establecerse la navegación por la ruta del río Magdalena, el vector llega al interior del país. En 1880 se detectó su presencia en Neiva (Huila), por lo que se piensa que ya estaba presente en las áreas de Ambalema y Honda en el departamento del Tolima, y en Girardot en Cundinamarca desde años atrás, por las sucesivas epidemias de fiebre amarilla [23].

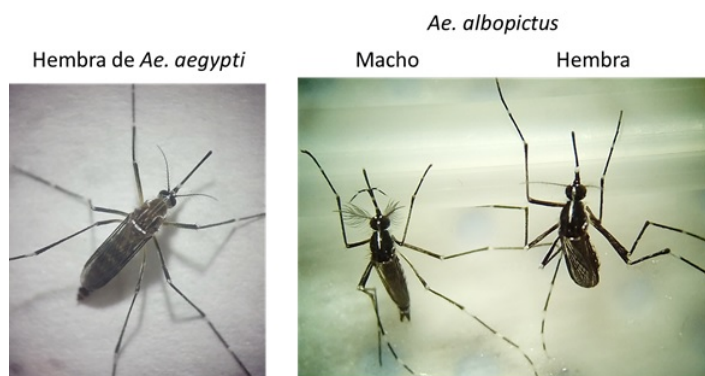
A mediados de los años cincuenta, antes de emprender la campaña de erradicación de *Ae. aegypti*, el dengue era endémico en el país y 28 % del territorio se encontraba infestado por este vector. El país estuvo libre del mosquito y desapareció la transmisión vectorial del dengue durante dos décadas. En febrero de 1968 se dio la reinfestación de *Ae. aegypti* procedente de Maracaibo (Venezuela) por la migración de población y el intercambio comercial entre los dos países. En 1997, *Ae. aegypti* estaba distribuido en todo el país, con excepción de los departamen-

tos de Amazonas, Vaupés y Guainía. Sin embargo, para el año 2006 se registró la presencia de *Ae. aegypti* en el casco urbano del corregimiento de La Pradera (Amazonas) con índices de infestación de viviendas de 29,6 %, índice de depósitos de 9 % y Breteau de 40,8 % y en 2009 se detectaron mosquitos adultos de *Ae. aegypti* en algunos barrios de Mitú (Vaupés) [23, 31].

***Aedes albopictus*, otro vector del dengue**

Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse) conocido como el mosquito tigre, es la segunda especie en importancia en la transmisión de virus dengue, fiebre amarilla, chikungunya y zika (figura 4).

Figura 4: Diferencias morfológicas entre *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*.



Fuente: Foto tomada por Yurany Granada, grupo BCEI, Universidad de Antioquia

Es una especie invasora que se distribuye en áreas tropicales, subtropicales y templadas, logrando así expandirse rápidamente en Europa y Estados Unidos. *Ae. albopictus* ingresó a América en

1985 y a Colombia en 1996 [32]. Después de su incriminación como vector del primer caso de dengue en Buenaventura (Valle del Cauca), se catalogó como el segundo vector en importancia en la transmisión de dengue [33]. Para el año 2011, se reportó en Medellín (Antioquia) [34], en Condoto e Istmina (Chocó) en los años 2011 y 2016 [35], respectivamente; en Yopal (Casanare) en el año 2016 [36], y en la actualidad ha sido reportado en 11 departamentos del país.

Debido a la similitud en la biología entre *Ae. albopictus* y *Ae. aegypti*, ambas especies empezaron a coexistir en numerosas áreas, es decir, sus poblaciones se encuentran en simpatria. La expansión geográfica de *Ae. albopictus* ha sido acompañada en algunos sitios por la disminución en la abundancia, incluso por la eliminación local del invasor residente *Ae. aegypti* [37].

Para ambas especies se han descrito diferentes mecanismos de coexistencia y de desplazamiento, tales como la segregación por hábitat, interacción en estadios larvarios, interferencia reproductiva, entre otros. Algunos autores han planteado que la interferencia reproductiva es la responsable de la rápida desaparición de *Ae. aegypti* [38].

De acuerdo con esta hipótesis, efectos asimétricos de apareamientos interespecíficos favorecen a la especie invasora, en este caso *Ae. albopictus* cuando llega a un lugar ya colonizado por *Ae. aegypti*. Hay evidencia de que esta interferencia, también llamada satirización, está asociada con la disminución del *fitness* para una o ambas especies, lo que podría traer conse-

cuencias ecológicas dramáticas, como el desplazamiento de las especies por otras que compartan señales similares.

En el Laboratorio de Biología y Control de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Antioquia se realizó un estudio donde se recolectaron huevos de cada especie del Jardín Botánico Joaquín Antonio Uribe, se llevaron al laboratorio y la progenie se utilizó para realizar diferentes tipos de cruces que permitieron evidenciar la ocurrencia de interferencia reproductiva. Entre los resultados hallados, se comprobó la ocurrencia de cruces interespecíficos, donde las hembras de *Ae. aegypti* tienen la capacidad de poner huevos, pero son inviables, mientras que las hembras *Ae. albopictus* no producen huevos, conllevando a un elevado e innecesario gasto de energía, nutrientes y tiempo [39].

En cruces múltiples con machos intra e interespecíficos se presentaron dos panoramas principales: la especie *Ae. aegypti* produce mayor número de huevos, pero menor tasa de eclosión, mientras que en el caso de *Ae. albopictus* hay una disminución en la producción de huevos, pero sin afectación de la eclosión. En este sentido, se ha reportado que errores en el apareamiento entre especies biológicamente incompatibles como lo observado entre *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* pueden resultar en grados variables de pérdida del *fitness* para cada una de las especies involucradas, donde la satirización podría ser una fuerza más poderosa que la competencia por recursos para el desplazamiento competitivo.

Estos resultados indican que se presenta interferencia reproductiva o satirización en ambos sentidos y en diferentes niveles. La comprensión de los procesos de desarrollo de las preferencias de elección de pareja o mecanismos de bloqueo está aún en estudio y puede ayudar a predecir futuros cambios en la distribución de las poblaciones de vectores.

El virus dengue

El dengue es causado por cuatro tipos de virus pertenecientes al género *Flavivirus* de la familia Flaviviridae llamados dengue virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4). Estos virus tienen un genoma de arn de una cadena no segmentada de polaridad positiva rodeado por una cápside y una envoltura. El genoma codifica las proteínas estructurales M, E y C, y siete proteínas no estructurales llamadas NS (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5). Las proteínas M y E forman parte de la envoltura, mientras que la cápside se conforma por la proteína C. Las proteínas NS participan en la síntesis y procesamiento del ácido nucleico y las proteínas virales. El papel de la proteína E es facilitar la entrada del virus uniéndose y mediando la fusión de la membrana del virus y la membrana celular de las células blanco. La entrada viral se logra a través de endocitosis mediada por receptores. Dentro de la célula hospedera, el rearrreglo en la proteína E dependiente del pH (disminución del pH) facilita la fusión de las membranas virales y endosomal para liberar la nucleocápside al citoplasma de la célula hospedera, que se desensambla

dejando libre el arn genómico viral. En el mosquito vector estas constituyen las células del intestino medio, mientras que en el ser humano son células dendríticas y macrófagos de la piel en el sitio de la picadura. El arn liberado se usa directamente para la traducción viral. La síntesis de proteínas virales tiene lugar en el retículo endoplásmico rugoso (RER) y produce una poliproteína grande, que luego de clivajes proteolíticos por la proteasa viral, proteasas del Golgi y peptidasas de señal, genera las diferentes proteínas estructurales y no estructurales. Las proteínas no estructurales proporcionan actividades enzimáticas y el entorno adecuado para la replicación del arn viral, incluida la remodelación de las membranas celulares y la supresión de las respuestas antivirales de la célula hospedera. Luego, el virus replica su arn y sintetiza las 10 proteínas virales. Con estos elementos se ensamblan nuevas partículas virales que pasan al retículo endoplasmático, atraviesan el aparato de Golgi y finalmente son liberadas por exocitosis. Para mantener este ciclo de vida, el virus induce profundos cambios en el aparato endosomal de la célula blanco y otros organelos.

En los seres humanos, las partículas virales se propagan a partir de las células dendríticas y macrófagos que viajan a los órganos linfoides, a células del sistema reticuloendotelial (monocitos y macrófagos) y luego a otros tipos celulares, incluyendo hepatocitos y células epiteliales [40].

Transmisión del virus

Al picar a un humano infectado en fase de viremia y alimentarse con su sangre, el mosquito ingiere el virus y este establece una infección en las células del intestino medio. Posteriormente, la infección se disemina a diversos tejidos del mosquito, y en 8 a 14 días llega a las glándulas salivales. Este tiempo constituye el período de incubación extrínseco del virus. Una vez que se concentra en las glándulas salivales, el mosquito puede transmitir la infección a los humanos al alimentarse nuevamente.

La interacción entre virus, vector y hospedero ocurre con dos períodos de incubación: extrínseco e intrínseco. El período de incubación extrínseco, como se mencionó anteriormente, se relaciona con el insecto y comprende el tiempo transcurrido entre la ingestión de una comida de sangre infecciosa por un mosquito susceptible y la presencia de partículas virales infecciosas en la secreción salival. Durante el período de incubación extrínseca, los viriones ingresan a las células epiteliales a través de las microvellosidades antes de que la sangre ingerida sea rodeada por la matriz peritrófica. La formación de esta última evitará que el virus infecte el intestino medio. El tamaño de poro de la matriz peritrófica es más pequeño (20-30 nm) que el del virus dengue (50 nm). En *Ae. aegypti*, la matriz peritrófica se hace evidente entre las 4 a 8 horas después de la alimentación con sangre y alcanza un grosor y textura madura a las 12 horas. La alimentación con sangre que contiene alta concentración de virus dengue aumenta la probabilidad de que ocurra su disemi-

nación hacia los tejidos secundarios, y por consiguiente de que se encuentre virus en la glándula salival de *Ae. aegypti*.

Después de la penetración en las células epiteliales del intestino medio, el virus comienza el proceso de replicación.

Los viriones necesitan pasar a través de la lámina basal del epitelio del intestino medio para ingresar al hemocele. El hemocele es la cavidad del cuerpo del mosquito, que contiene los órganos y los músculos, y es un sistema circulatorio abierto que contiene líquido de hemolinfa. Luego del escape del intestino medio al hemocele, el virus se disemina a los tejidos y órganos secundarios, como el cuerpo graso, los ovarios, los hemocitos y el tejido nervioso, produciéndose la diseminación viral en el cuerpo del insecto. En los mosquitos no susceptibles, la diseminación no ocurre, y la infección se limita al intestino medio, en general, en títulos bajos.

Finalmente, el virus infecta las glándulas salivales. Estos son órganos emparejados lateralmente ubicados en el tórax. Cada glándula se compone de tres lóbulos, dos laterales y uno medial (lóbulo medio más corto). Los lóbulos laterales distales de las glándulas salivales en los mosquitos *Aedes* contienen receptores para permitir la endocitosis de los arbovirus. Después de la replicación, el virus se libera en los conductos salivales para la transmisión horizontal a un hospedero vertebrado no infectado. Una vez que las glándulas salivales del mosquito se infectan, el mosquito transmite el virus a lo largo de su vida.

El período de incubación extrínseco es un proceso influenciado por el ambiente, la temperatura, la cepa del virus y la competencia vectorial del mosquito.

Por su parte, el período de incubación intrínseco es el que ocurre en el hospedero sano que es picado por una hembra infectada y puede variar de 3 a 14 días, con un promedio de 4 a 7 días para que comiencen los síntomas en el humano y para que pueda transmitir el virus dengue a un nuevo mosquito. Tanto los individuos sintomáticos como los asintomáticos pueden transmitir el virus a los mosquitos [40].

La enfermedad

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica al dengue como dengue con o sin signos de alarma y dengue grave, entendiéndose que son posibles presentaciones de una sola enfermedad continua cuya severidad está determinada por múltiples factores que actualmente no son comprendidos a cabalidad.

El dengue se caracteriza por fiebre que se presenta después de 3 a 14 días de la picadura, los cuales representan el período de incubación intrínseco necesario para que se establezca la infección. La propagación del virus se relaciona a una elevada viremia causante de la fiebre que se acompaña de síntomas inespecíficos similares a otras viremias como mialgias, cefaleas o exantema. También, pueden presentarse náuseas y vómito, artralgias, petequias y una disminución de los leucocitos circulantes.

El fin de la fiebre se denomina etapa de defervescencia y en la mayoría de los casos no progresa a dengue grave, sino a una etapa de convalecencia. En estos casos no hay signos de alarma y la persona se recupera.

Los signos de alarma que preceden al dengue grave se presentan en la etapa de defervescencia, que por este motivo también se denomina período crítico y se deben al escape de líquido desde el espacio vascular, que se manifiesta como dolor abdominal severo, náuseas y vómitos persistentes, hepatomegalia, ascitis o síntomas neurológicos como letargia e irritabilidad.

Este escape importante de plasma al espacio extravascular conduce a hipotensión severa y choque circulatorio, así como a manifestaciones de hemorragia debidas a plaquetopenia y trastornos de coagulación. Estas manifestaciones se conocen como síndrome de choque por dengue y dengue hemorrágico. Además, se puede presentar falla de múltiples órganos, más comúnmente hígado y cerebro.

No se conoce con exactitud la razón por la cual en una minoría de casos la enfermedad progresa al dengue grave. La teoría más aceptada actualmente es que se debe a un mecanismo inmunológico, según el cual un individuo que ha tenido una infección con un tipo de dengue desarrolla anticuerpos no neutralizantes que circulan por muchos años. Al infectarse con otro tipo de dengue, estos anticuerpos facilitan la entrada del virus a las células, lo cual desencadena una respuesta exagerada caracterizada por la secreción abundante de citocinas y otros mediadores

de la inflamación y la activación del sistema del complemento, lo cual conduce al aumento de permeabilidad vascular, disfunción de la médula ósea, trastornos del sistema de coagulación y lesión inflamatoria de diversos órganos. Debido a que también se presentan casos de dengue grave en niños que se infectan por primera vez, esta teoría no explica todos los casos y se cree que factores virales, en especial las proteínas no estructurales, pueden contribuir a la fisiopatología del dengue grave [40].

Estrategias para el control del dengue

La prevención o reducción de la transmisión del virus del dengue y las otras arbovirosis, depende enteramente del control de los mosquitos vectores o la interrupción del contacto humano-vector, aunque el desarrollo de vacunas está actualmente en desarrollo. En este sentido, la finalidad principal de la mayoría de los programas de control es reducir las densidades de las poblaciones del vector tanto como sea posible. A continuación, se describen las estrategias más comunes que se usan para el control del dengue.

Vigilancia entomológica de *Aedes aegypti*

La vigilancia entomológica se usa con propósitos operativos y de investigación, para determinar los cambios en la distribución geográfica de los vectores, la vigilancia y evaluación de los programas de control, obtener medidas relativas de la población

de vectores en el tiempo y facilitar las decisiones apropiadas y oportunas en relación con las intervenciones. La vigilancia puede servir para identificar áreas de alta densidad de infestación o períodos de aumento en la población de mosquitos. En las áreas donde el vector ha dejado de estar presente, la vigilancia entomológica es fundamental para detectar rápidamente nuevas introducciones antes de que se extiendan y sean difíciles de eliminar. La vigilancia de la susceptibilidad de la población del vector al insecticida también debe formar parte integral de cualquier programa que use insecticidas.

Debido a la gran importancia que reviste el clima en la aparición de brotes y, en general, en la incidencia de la enfermedad, son muchos los trabajos enfocados en crear sistemas de alarma temprana para predecir y, consecuentemente, prevenir la aparición de brotes epidémicos y disminuir la incidencia de la enfermedad [41–43]. Sin embargo, pocos de esos modelos se han llevado verdaderamente a la práctica, y el control de la enfermedad es realizado principalmente a través del control vectorial con el fin de bloquear la transmisión.

La vigilancia entomológica se utiliza, en parte, como medida de riesgo de transmisión de dengue. Como una estrategia de vigilancia, la oms recomienda la estimación rutinaria de índices entomológicos, los cuales miden el nivel de infestación por *Ae. aegypti* en forma de porcentaje de casas o recipientes positivos con larvas o pupas en una localidad. Los índices más utilizados para la estimación de las densidades de los mosquitos son el de

casa (IC) que mide la dispersión del vector en la localidad, el índice de recipiente (IR) que mide la proporción de recipientes positivos y el índice de Breteau (IB) que mide la cantidad de recipientes positivos por casa inspeccionada. El IB se considera el más informativo, pues establece una medida de recipientes positivos y las casas, brindando información sobre la densidad de mosquitos en un número de casas. Estos índices son rutinariamente utilizados en la vigilancia entomológica en las ciudades endémicas dentro de las actividades de control vectorial; sin embargo, ninguno de ellos representa un estimador directo de las poblaciones adultas del vector.

El índice de casa se consideró efectivo para medir el riesgo de dengue en las campañas de control durante muchos años; no obstante, desde 1954 se empezó a utilizar el IB con mayor éxito. Sin embargo, estos índices fueron implementados inicialmente para fiebre amarilla, y tenían umbrales de riesgo establecidos que funcionaban para predecir el riesgo de transmisión de esa enfermedad. Es así que $IB > 50$ era indicio de riesgo para la ocurrencia de la enfermedad, mientras que $IC < 1\%$ indica áreas libres de fiebre amarilla. A la fecha no se han desarrollado valores umbrales consistentes para describir el riesgo de dengue en un área determinada, y se siguen aplicando los valores utilizados para la fiebre amarilla a pesar de que no siempre funcionan para indicar riesgo de transmisión de dengue. La efectividad de los índices entomológicos en relación con el riesgo de transmisión se ha debatido ampliamente, aunque, en algunos casos y regio-

nes, estos indicadores han sido útiles al reflejar la situación de la enfermedad.

Un interesante caso es el de Colombia, el cual es considerado como un país endémico para dengue con variados panoramas epidemiológicos donde los cuatro serotipos circulan y son responsables de múltiples casos de la enfermedad [44, 45]. Como país endémico, la vigilancia entomológica rutinaria se hace en las ciudades y sirve como una guía para la definición de áreas prioritarias para el control vectorial. Como en otros lugares, en algunas ciudades colombianas ya se ha demostrado la falta de correlación de índices larvarios con los casos de dengue [46, 47], lo que ha llevado a que se propongan alternativas como la utilización de índices pupales [20, 48]; sin embargo, su utilización es muy restringida debido al poco tiempo de vida de los mosquitos como pupas.

Un claro ejemplo de lo mencionado anteriormente resulta del análisis de los datos entomológicos y epidemiológicos para tres ciudades consideradas endémicas para dengue en un mismo período de tiempo: Riohacha, donde se registraron altos valores de los *ib*, con un valor global para la ciudad de 23,43 pero con una baja incidencia de 38,42 por cada 100.000 personas. El municipio de Bello con bajos valores de *ib*, con un valor global de 4, y una incidencia de 28,84 casos de dengue por 100.000 personas; y Villavicencio con la incidencia más alta de 466,1 casos por 100.000 personas, pero con un *ib* global para la ciudad de 16,15; por debajo de Riohacha.

Las relaciones insatisfactorias entre casos de dengue e índices entomológicos en las diferentes regiones analizadas pueden ser el reflejo de interacciones complejas entre factores intrínsecos y extrínsecos asociados a la biología del mosquito, las cuales necesitan ser analizadas con mayor detalle. Aunque algunos autores han dado cuenta de la utilidad de esos índices [49–51], otros han otorgado evidencia de su falta de predictividad [46] y su falta de correlación con los casos de dengue [52–54]. Las principales críticas a la utilización de esos índices reposan sobre la hipótesis que dan información de la población de larvas, pero no sobre la población de adultos y mucho menos hablan sobre la población de hembras infectadas [55–57].

Detección molecular del virus

Como alternativa a la vigilancia entomológica, la detección molecular del virus dengue en mosquitos se ha propuesto como una herramienta útil para la vigilancia epidemiológica y la identificación de serotipos circulando en el ambiente [58–61], que pueden ser útiles para la estimación de tasas de infección (TI). La principal característica de los métodos moleculares respecto a la serología y el aislamiento viral es que son fáciles de usar, rápidos y permiten la detección de los cuatro serotipos [62], lo que es importante en áreas donde circulan más de un serotipo. Así, las dinámicas de transmisión del virus y sus serotipos pueden ser monitoreados en poblaciones humanas y de mosquitos para predecir y controlar nuevos brotes de la enfermedad.

La identificación molecular, por su parte, también ha sido utilizada en diferentes lugares de Colombia con la posterior identificación de tasas de infección [33, 47, 58]. Romero-Vivas y colaboradores, por ejemplo, encontraron buena correlación entre los serotipos encontrados en mosquitos y aislados de pacientes [47], mientras que Méndez y colaboradores encontraron buena correlación con las tasas de infección en mosquitos del Valle del Cauca y los casos de dengue en el siguiente trimestre [33], lo que sugiere que la vigilancia virológica puede ser de gran utilidad en la vigilancia y control de la enfermedad, así como en la predicción de casos de dengue en Colombia.

Control químico de *Aedes aegypti*

El control químico es mediado por diferentes clases de insecticidas. En Colombia, los insecticidas para el control del dengue se han utilizado por más de cinco décadas. A finales del siglo xix se usaron piretrinas de corto efecto de noqueo, las cuales en un principio lograron avances importantes en la lucha contra la fiebre amarilla. Sin embargo, en la segunda mitad del siglo xx se introdujeron insecticidas de mayor acción residual como los organoclorados (dicloro difenil tricloroetano[DDT]) y, años más tarde, se empezaron a utilizar los carbamatos y organofosforados. A partir de 1990, el uso del DDT fue suspendido de conformidad con la Resolución 10255 del Ministerio de Salud debido a que implica graves riesgos para la salud humana, animal y del ambiente, en virtud de ser sustancias de amplio espectro,

prolongada acción residual y de elevado potencial de acumulación en la grasa, cadena trófica y el hombre. Al mismo tiempo, se implementó el uso de piretroides sintéticos fotoestables como deltametrina, lambdacialotrina y ciflutrina; y de los organofosforados malatión, fenitrotión y pirimifosmetilo. En la actualidad, los piretroides constituyen el tipo de insecticidas más aplicado en el rociamiento intradomiciliario y el único utilizado para la impregnación de toldillos. En el control de las formas inmaduras, los larvicidas más usados son los organofosforados, como el temefos. Sin embargo, para el control del insecto se han implementado estrategias no químicas como los biolarvicidas *Bacillus thuringiensis* variedad israeliensis; y, recientemente, se han introducido los inhibidores de crecimiento como el piriproxifeno y el diflubenzurón.

Susceptibilidad y resistencia de *Aedes aegypti* a los insecticidas en Colombia

Durante décadas los agentes químicos han sido la piedra angular en el control de las enfermedades transmitidas por vectores (ETV). El uso de insecticidas organofosforados y piretroides es la estrategia más utilizada para la reducción de las poblaciones de mosquitos [63]. Sin embargo, el uso extensivo e indiscriminado de estos químicos ha conducido a la expresión de resistencia en los mosquitos [64–67].

El número de artrópodos de importancia en salud pública resistentes a insecticidas se ha incrementado a lo largo del tiempo.

En 1946, se reportaban dos especies, en los ochenta se reportaron 150 y en los noventa 198 [23].

En este sentido, el monitoreo de la pérdida de susceptibilidad en poblaciones naturales y la ubicación de microfocos debe ser uno de los criterios para determinar la intervención. Bajo estos lineamientos, se podría ejercer una menor presión a las poblaciones de *Ae. aegypti* de Colombia, las cuales han demostrado capacidad de resistencia debido a la presencia de mutaciones *knock-down resistance* (kdr) en el gen del canal de sodio y al desarrollo de resistencia metabólica [63, 65, 66, 68–70].

Debido a la necesidad de llevar a cabo la vigilancia de resistencia en las poblaciones de *Ae. aegypti* de Colombia, entre los años 2004 y 2014 el Laboratorio de Entomología del Instituto Nacional de Salud en su componente de vigilancia de la sensibilidad y resistencia de *Ae. aegypti* a los insecticidas de uso en salud pública para el control vectorial encontró que mosquitos pertenecientes a 17 departamentos, correspondientes a Antioquia, Atlántico, Caquetá, Cauca, Córdoba, Cundinamarca, Chocó, Guainía, Guaviare, Huila, Nariño, Meta, Norte de Santander, Santander, Sucre, Putumayo y Valle del Cauca, eran susceptibles al insecticida malatión y resistentes a los organofosforados fenitrotión y temefos.

Entre 2006 y 2007, el país realizó la evaluación del estado de susceptibilidad a insecticidas piretroides como deltametri-na, lambdacialotrina y ddt en 13 poblaciones naturales de *Ae. aegypti* recolectadas en localidades con transmisión endémica

de dengue, y se encontró que todas las poblaciones evaluadas eran resistentes al ddt y 8 de ellas a lambdacialotrina. El comportamiento diferencial en los niveles de sensibilidad y valores enzimáticos entre poblaciones se asociaron con variabilidad genética y presión de selección química [67].

El Laboratorio de Biología y Control de Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Antioquia, ha llevado a cabo, desde el 2013, la evaluación de resistencia a insecticidas de uso en salud pública por medio de técnicas certificadas por la OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), a diferentes poblaciones de *Ae. aegypti* a lo largo del territorio nacional. Los insecticidas evaluados son los piretroides lambdacialotrina (tipo ii) y permetrina (tipo i) y el organofosforado malatión. Algunos resultados han sido publicados, como el caso de las poblaciones de Bello, Villavicencio y Riohacha. Estas dos últimas presentaron un perfil de resistencia al piretroide tipo ii asociado a las mutaciones V419L y V1016I en el gen del canal de sodio en los dominios i y ii de la proteína, respectivamente [65].

En total, se ha evaluado la resistencia a lambda-cialotrina en poblaciones de *Ae. aegypti* en 17 municipios de 8 departamentos de Colombia. De estos, el 76 % de las poblaciones presentaron un perfil de resistencia y el 24 % un perfil de tolerancia o pérdida de susceptibilidad. En todas las poblaciones, el perfil de resistencia ha sido asociado a mutaciones en la proteína del canal de sodio.

En cuanto al insecticida permetrina se han analizado 14 poblaciones. De ellas, el 93 % presentó resistencia a este insecticida y un 7 % (equivalente a una población) presentó el perfil de tolerancia, asociado con la alta frecuencia de la mutación F1558C (datos sin publicar), la cual no solo está relacionada con la resistencia a piretroides tipo i sino también al insecticida organoclorado ddt. En cuanto a malatión se ha encontrado un decrecimiento en la susceptibilidad de cuatro poblaciones de las nueve evaluadas (datos sin publicar).

Variables climáticas

Las variables climáticas, por su parte, también se han encontrado asociadas con los casos de dengue. Entre las principales variables involucradas en la incidencia de dengue en Colombia están la precipitación [34, 48, 71], la humedad relativa [72] y el rango de temperatura [73]. Adicionalmente, las variables climáticas se han utilizado en la construcción de modelos espaciales como modelos de nicho ecológico del vector [74] y modelos de distribución de casos de dengue [75], mostrando una mayor utilidad.

Mapeo y modelado espacial y temporal aplicado al dengue

Uno de los instrumentos más prometedores para la vigilancia epidemiológica en pro de reducir los impactos sociales y económicos del dengue es el mapeo del riesgo de aparición de brotes epidémicos mediante sistemas de información geográfica.

Las interfaces cada vez más amigables de los sistemas de información geográfica (SIG) y su libre distribución (*e.g.*, Google Earth) permiten realizar visualizaciones espaciales y temporales de fenómenos epidemiológicos para generar mapas de riesgo de *Ae. aegypti* y dengue [76]. A su vez, el sitio exacto o aproximado de la ocurrencia de un evento, llámese presencia del mosquito o caso de la enfermedad, se puede registrar mediante Global Positioning System (GPS) o mediante imágenes satelitales de alta resolución. Los sig permiten manejar información de diferentes tipos de formatos y de diversa naturaleza implicada en la transmisión del virus, tal como climática, epidemiológica, entomológica, socioeconómica, demográfica, entre otros. También existen herramientas estadísticas que permiten identificar la relación de los casos de dengue y las variables analizadas [77].

La utilización de los sig para mapear el dengue se ha incrementado en los últimos años en regiones endémicas del Sureste Asiático y en América a escalas que van desde barrios [46], distritos [74, 78] o países [79]. El uso de los sig se complementa con el acceso libre a imágenes de satélite para generar mapas de riesgo de dengue, ya sea estáticos o dinámicos, que muestran cómo cambia la distribución de dengue en el tiempo. En este sentido, existen numerosos ejemplos en la literatura de cómo los sig se han empleado para explorar la relación de diferentes tipos de variables con brotes de dengue, con índices entomológicos o con ambos. Algunos trabajos han utilizado específicamente variables socioeconómicas para explorar dichas relaciones, mientras que

otros se han centrado en el uso de variables climáticas extraídas de sensores remotos o de estaciones climáticas [78, 80, 81]. En la mayoría de los análisis se emplean estimadores de agrupamiento espacial como método de análisis para establecer relaciones [77, 80], mientras que en pocos estudios se emplean modelos lineales para establecer dichas asociaciones. Los algoritmos de modelado de nicho ecológico pertenecen a una nueva generación de modelos matemáticos aplicados con éxito en el estudio de enfermedades transmitidas por vectores. Tales algoritmos, como algoritmos genéticos y máxima entropía, han permitido predecir la ocurrencia espacial y temporal de la aparición de este tipo de enfermedades [46, 74]. Este tipo de modelos son robustos, no requieren de los supuestos estadísticos indispensables para aplicar estadística paramétrica y han mostrado resultados con gran sentido biológico. Específicamente, para dengue se ha empleado el algoritmo genético para la predicción de casos a nivel de país, que mostró tener capacidad predictiva a nivel espacial y temporal.

En Colombia también se ha utilizado el modelado de nicho para estimar el riesgo de transmisión de dengue a nivel local utilizando el algoritmo de máxima entropía [46, 74] y para modelar los sitios de posible ocurrencia de criaderos de *Ae. aegypti* [81]. Los resultados de los trabajos realizados utilizando mapeo y modelado espacial han ayudado al entendimiento y predicción de las dinámicas espacio-temporales de los brotes de dengue en diferentes escalas de análisis, lo cual es muy importante para el

funcionamiento de los modelos predictivos, dadas las características particulares de cada región de estudio. Por ello, el uso de modelos de nicho ecológico basados en variables ambientales extraídas de imágenes satelitales es útil para predecir la distribución espacio-temporal de la ocurrencia de dengue y criaderos de mosquitos.

Modelos para el abordaje social para la prevención y control del dengue

Los proyectos comunitarios para el control del dengue son otra alternativa, sin embargo, siempre se ha criticado que ocurren a pequeña escala y requieren de apoyo gubernamental y supervisión, que los hace difíciles de introducir en los programas nacionales [82]. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) ha enfocado las políticas de salud hacia una integración intersectorial, llamadas Estrategia de Gestión Integral (EGI), para la prevención y el control del dengue [83]. Como parte de la egi, se ha incorporado la metodología denominada comunicación para impactar en conducta (COMBI, *communication for behavioural impact*) orientada al dengue. De esta manera, se motiva a la población a buscar varios tipos de intervenciones que conlleven a motivar, estimular y animar a la adopción y al mantenimiento de acciones de prevención y control del dengue [19].

Otra aproximación para la movilización social contempla la implementación de medidas horizontales que han modificado los programas verticales y descentralizados. Este tipo de enfoques de ecosalud se concentra en el análisis holístico del problema y el desarrollo local, donde se aborda el contexto social y ecológico en el que los seres humanos viven y se caracteriza por dar igual importancia a la gestión ambiental, a factores económicos y a las aspiraciones de la comunidad. Intrínsecamente involucra a investigadores y otros especialistas, a miembros de la comunidad, tanto a ciudadanos comunes como a quienes toman las decisiones, y no solo a los representantes del gobierno u otros grupos, sino también a aquellos con influencia debido a su conocimiento, experiencia y liderazgo. Este enfoque que se apoya en tres pilares metodológicos (transdisciplinariedad, participación y equidad) se ha venido aplicando desde inicios del siglo xxi en la prevención y control del dengue.

Finalmente, es importante resaltar que todo lo expuesto anteriormente muestra que esta arbovirosis debe abordarse de una manera más integral, teniendo en cuenta la vigilancia entomológica viral, la susceptibilidad a insecticidas, las tablas de vida y la competencia vectorial, así como los mapas predictivos y el abordaje social.

Colonias de mosquitos del Grupo BCEI de la Universidad de Antioquia

El Grupo BCEI de la Universidad de Antioquia tiene 17 colonias de mosquitos recolectadas en diferentes regiones del país, mediante la búsqueda activa de adultos machos y hembras, y de estados inmaduros (huevos, larvas y pupas). Los primeros se colectan mediante jaulas; los huevos, con ovitrampas, y las larvas y pupas son capturadas en criaderos acuáticos naturales o artificiales, con la ayuda de cucharones y goteros (pipetas grandes). Tanto los estados inmaduros como los mosquitos adultos son mantenidos en condiciones controladas de temperatura (26.5-27 °C y de humedad relativa (70-75 %). Una vez en el insectario, se procede a la identificación de los adultos mediante claves taxonómicas aceptadas internacionalmente [84, 85].

Los mosquitos adultos de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* se introducen separadamente en jaulas de cartón plástico y los mosquitos de la misma especie son a la vez separados dependiendo de su localidad de captura, con el fin de obtener la población parental (F0). Para garantizar el establecimiento y mantenimiento de las colonias de mosquitos, los machos y las hembras se alimentan de solución azucarada al 10 % (impregnada en moticas de algodón). Adicionalmente, la alimentación con sangre se utiliza para estimular la producción de huevos en las hembras y así perpetuar la colonia. Esta se realiza con sangre de ratón, gallina o sangre humana. Una vez las hembras han sido alimentadas,

a los 3 días colocan sus huevos en recipientes de postura, los cuales son apropiadamente dispuestos con papel de filtro con una superficie rugosa humedecida con agua del grifo o destilada. Los huevos o generación F1 son eventualmente recogidos en una toalla de papel al interior de bolsas Ziploc y almacenados en bandejas plásticas, para su posterior inundación. Este procedimiento se realiza con agua reposada más una dieta para peces con el fin de lograr el mantenimiento de las colonias de los mosquitos en condiciones de laboratorio.

Por otro lado, los estadios inmaduros (huevos, larva i, larva ii, larva iii y larva iv) se mantienen en bandejas plásticas sumergidos en agua reposada más un alimento nutricionalmente balanceado para peces como Truchina o Tetramina. Estas bandejas son cubiertas con un tul o muselina pegado con un orificio central tapado con un algodón. Las pupas, por su parte, solamente se mantienen en agua reposada, en los mismos recipientes mencionados, donde emergen a adulto y estos son puestos en sus respectivas jaulas dependiendo de la localidad y la especie. En la [tabla 1](#) se resumen las características biológicas, fecha de recolección y origen geográfico de los mosquitos del Grupo BCEI de la Universidad de Antioquia.

Factores fisicoquímicos y ambientales

En general, para la alta eficiencia en la eclosión de los huevos hay que tener en cuenta factores fisicoquímicos como la temperatura ambiente (T°), la humedad relativa (HR), la temperatura del agua

y de almacenaje, la disponibilidad de oxígeno, y la disponibilidad de nutrientes en el momento en que se ponen a eclosionar los huevos; así como factores intrínsecos propios de las colonias de mosquitos, ya que algunas resisten mayores o menores tiempos de almacenamiento que otras cuyos huevos son más susceptibles. Factores como el volumen de agua, la disponibilidad y clase de alimento, la densidad poblacional de larvas de mosquitos y el tamaño del recipiente que las contiene parecen influenciar el tamaño de los mosquitos y, por consiguiente, la ingesta de sangre y postura de los huevos. En cuanto a la alimentación sanguínea, los mosquitos prefieren alimentarse de sangre en las horas de la mañana y al mediodía que en las horas al final de la tarde o al anochecer. De igual forma, la vía como se posan los mosquitos en la superficie de las jaulas es diferente para cada colonia.

Secado y almacenamiento de los huevos

Una vez los huevos son colocados en sus empaques de almacenamiento, deben estar almacenados como mínimo durante 10 días para que haya maduración del embrión. Si se inundan antes de este tiempo, los huevos no eclosionan. Sin embargo, algunas veces, si la temperatura y la humedad del recipiente de postura dentro de la jaula son altas, los huevos pueden eclosionar. Aunque algunos autores indican que los huevos de *Aedes spp.* soportan largos períodos de desecación (hasta por un año), lo ideal es que el almacenamiento de los huevos no supere los 4 a 6 meses. Así, lo más recomendable es someter las colonias de mosquitos a

ingestas continuas de sangre para mantener posturas de huevos permanentes.

Inundación y eclosión de los huevos

Cuando los huevos de los mosquitos presentan alguna dificultad en la eclosión o se requiere que eclosionen un mayor número de huevos, es necesario agregarles agua tibia, más levadura y, una vez eclosionados, se les agrega el alimento de peces Truchina o Tetramina.

Mantenimiento de estados inmaduros provenientes de criaderos o estados inmaduros mantenidos en el laboratorio

Cuando las larvas empiezan a empupar es necesario que el agua esté bastante limpia y sin restos de alimento para evitar que estos tapen el sifón de la pupa y la pupa se muera. Finalmente, todos estos aspectos deben ser estudiados en detalle y en condiciones controladas de laboratorio para determinar el efecto real que tienen sobre la eclosión, crecimiento y éxito de las colonias de laboratorio.

Consideraciones finales

La experiencia del grupo BCEI en el cuidado y manejo de colonias de mosquitos en el laboratorio le ha permitido observar algunas características biológicas críticas para el éxito de los mosquitos. En la tabla 1, se describen algunas de ellas, resultado de la observación y seguimiento detallado de los mosquitos.

Tabla 1: Características biológicas de colonias de *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus* recolectados en diferentes regiones de Colombia.

Colonias	Fecha de captura	Sobreviviencia-Observaciones	Ovipostura	Eclosión	Estudios realizados por el Grupo BCEI
Acacias, Meta, Resistente a Insecticidas, <i>Ae. aegypti</i>	Abril 2017	Alta	Alta	Alta	Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos. Bioensayos con insecticidas en adultos.
Acacias, Meta, <i>Ae. aegypti</i>	Septiembre de 2016	Alta	Alta	Alta	Microbiota. Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos.
Bello, Colonia nueva, Antioquia, <i>Ae. aegypti</i>	Septiembre de 2016	Medios de comunicación	Medios de comunicación	Medios de comunicación	Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos.
Bello, Comuna 4, Antioquia, <i>Ae. aegypti</i>	Septiembre de 2016	Medios de comunicación	Baja	Medios de comunicación	
Bello, Comuna 5, Antioquia, <i>Ae. aegypti</i>	Septiembre de 2016	Alta mortalidad asociada a pupas	Alta	Alta	Microbiota. Estudios de tablas de vida. competencia vectorial
Cúcuta, Circunvalación, <i>Ae. aegypti</i>	Mayo de 2018	Alta	Alta	Alta	Resistencia a insecticidas en larvas.
Cúcuta, Claret, <i>Ae. aegypti</i>	Mayo de 2017	Alta	Alta	Alta	Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos.
Cumaribo, Vichada, <i>Ae. aegypti</i>	Abril 2017	Alta	Baja	Baja	Resistencia a insecticidas en larvas.
Honda, Tolima, <i>Ae. aegypti</i>	Octubre de 2016	Medios de comunicación	Baja	Baja	Microbiota. Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos.

Colonias	Fecha de captura	Sobreviviencia-Observaciones	Ovipostura	Eclósión	Estudios realizados por el Grupo BCEI
Itagüí, Antioquia, <i>Ae. aegypti</i>	Febrero de 2018	Alta postura de huevos durante varios ciclos gonadotróficos	Medios de comunicación	Alta	Microbiota. Resistencia a insecticidas en larvas. Estudios de tablas de vida y competencia vectorial.
La Libertad, Cúcuta, <i>Ae. aegypti</i>	Mayo de 2017	Alta	Alta	Alta	Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos.
La Libertad, Cúcuta, <i>Ae. albopictus</i>	Mayo de 2017	Alta	Baja. Coloca los huevos en la segunda postura principalmente	Alta	
Moniquirá, Boyacá, <i>Ae. aegypti</i>	Junio 2017	Alta	Baja	Baja	Resistencia a insecticidas en larvas.
Neiva, Huila, <i>Ae. aegypti</i>	Noviembre de 2016	Medios de comunicación. Dependientes de la densidad de mosquitos para crecer	Baja	Baja	Microbiota. Resistencia a insecticidas en larvas. Estudios de tablas de vida y competencia vectorial. Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos.
Primavera, Vichada, <i>Ae. aegypti</i>	Mayo de 2016	Alta	Medios de comunicación	Alta	Resistencia a insecticidas en larvas.
Puerto Bogotá, Cundinamarca, <i>Ae. aegypti</i>	Octubre de 2016	Baja	Baja	Baja	Microbiota. Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos.
Puerto Boyacá, Boyacá, <i>Ae. aegypti</i>	Mayo de 2019	Medios de comunicación	Alta	Alta	Resistencia a insecticidas en larvas.
Puerto Carreño, Vichada, <i>Ae. aegypti</i>	Octubre de 2016	Alta	Medios de comunicación	Alta	Resistencia a insecticidas en larvas.

Colonias	Fecha de captura	Sobreviviencia-Observaciones	Ovipostura	Eclósión	Estudios realizados por el Grupo BCEI
Riohacha, Guajira, <i>Ae. aegypti</i>	Noviembre de 2018	Medios de comunicación	Medios de comunicación	Baja	Microbiota Estudios de tablas de vida y competencia vectorial
Santa Teresita, Cúcuta, Norte de Santander, <i>Ae. aegypti</i>	Mayo de 2018	Alta	Medios de comunicación	Alta	Resistencia a insecticidas en larvas.
Toledo Plata, Cúcuta, Norte de Santander, <i>Ae. aegypti</i>	Mayo de 2018	Alta	Baja	Baja	Resistencia a insecticidas en larvas.
Tucunaré, Cúcuta, Norte de Santander, <i>Ae. aegypti</i>	Mayo de 2018	Medios de comunicación	Baja	Baja	Resistencia a insecticidas en larvas.
Villavicencio, Meta, <i>Ae. aegypti</i>	Septiembre de 2016	Alta	Alta	Alta	Microbiota. Resistencia a insecticidas en larvas y en adultos.

Fuente: Elaboración propia.

Cápitulo 2

Epidemiología matemática

DOI:10.17230/978-958-720-986-0ch2

María de Lourdes Esteva

Las epidemias probablemente empezaron a ocurrir cuando los humanos empezaron a vivir en comunidades. Crónicas acerca de enfermedades transmisibles se encuentran ya en la literatura de la Grecia clásica, como se muestra en *Historia de la Guerra del Peloponeso*, donde su autor, Tucídides (460 a. C.), hace un relato vívido de la epidemia que estalló en Atenas en el segundo año de esa guerra (31 a. C.-404 a. C.). De acuerdo con [86], las enfermedades infecciosas han tenido una influencia importante en los acontecimientos mundiales. Así, en la Biblia hay referencias de enfermedades que jugaron un papel decisivo en el curso de la historia, como la suspensión del rey de Asiria de no invadir Jerusalén alrededor del año 700 a. C., debido a que sus soldados estaban enfermos. La peste antonina o plaga de galeno (probablemente viruela o sarampión) causó un drástico decrecimiento de la población del Imperio romano y, por consiguiente, su caída en el siglo II. Se ha mencionado que las enfermedades infecciosas importadas de Europa a América, en especial la viruela, fueron las grandes aliadas para que Hernán Cortez conquistara el Imperio azteca. Se estima que entre 1519 y 1530 la población indígena en México se redujo de 30.000 a 3.000 individuos debido a las epidemias provocadas por dichas enfermedades. La peste bubónica o muerte negra, causó alrededor de 25 millones

de muertes en una población de 100 millones en la Europa del siglo XIV, y dejó a su paso pueblos virtualmente aniquilados. Esta enfermedad tuvo una notable influencia en el desarrollo político, económico, social y artístico de la Europa medieval.

En la pandemia de influenza de 1919 se estima que el número total de muertos ascendió a 20 millones, más víctimas fatales que las provocadas por la Primera Guerra Mundial. El registro de las epidemias y sus posibles causas data de tiempos muy antiguos. A lo largo de la historia del hombre ha habido diversas explicaciones para entender qué ocasiona brotes epidémicos, entre ellas, las que consideran que estos brotes son producto de un castigo divino, influencias malignas o conjunción de planetas. Así, por ejemplo, Alexander Howe en su *Leyes de la pestilencia* menciona que el intervalo entre dos epidemias está en relación con el ciclo lunar [87]. Hipócrates (459-377) en su manuscrito *Aires, aguas y lugares* ya menciona que el temperamento de una persona, así como sus hábitos y el medio ambiente que le rodea, son factores importantes para el desarrollo de una enfermedad, lo cual es una explicación válida hasta nuestros días.

En 1546, el médico italiano Girolamo Fracastoro (1478-1553) en su libro *De contagione et contagiosis morbis* propone la existencia de un *contagium vivum* como causa de enfermedades infecciosas como la peste, la sífilis, la tuberculosis o el tifus. En su texto explica que las enfermedades epidémicas eran causadas por partículas, las cuales pueden transmitir la infección por contacto directo o indirecto, y aun sin contacto a largas distancias.

Fracastoro también estableció la separación entre el concepto de infección como causa y de epidemia como consecuencia [88]. A pesar de que las ideas del contagio como causa de las epidemias ya rondaban desde el siglo xiv, el verdadero progreso en epidemiología se llevó a cabo durante la segunda mitad del siglo xix con el desarrollo espectacular de la ciencia bacteriológica como consecuencia de los descubrimientos de Pasteur (1822-1895), Koch (1843-1910) y otros científicos, los cuales sentaron las bases para conocer los mecanismos biológicos de la transmisión de las enfermedades y permitieron el desarrollo de teorías que explicaran el fenómeno de la propagación de una enfermedad en una comunidad.

Antes de los avances fundamentales en bacteriología del siglo XIX se hicieron adelantos muy valiosos en la llamada *medicina social*. Como ejemplo está el trabajo realizado por el médico inglés John Snow (1813-1858), quien demostró que el cólera era causado por el consumo de agua contaminada con materias fecales, al comprobar que los casos de esta enfermedad en la ciudad de Londres en el año de 1854 eran mucho mayores en las zonas donde el agua consumida contenía rastros de heces [89]. Con esto, Snow desarrolló las bases de la teoría moderna del contagio, y echó por tierra las ideas existentes en esa época, donde aún predominaba fuertemente la creencia en la teoría miasmática de la enfermedad, también denominada *teoría anticontagionista*, la cual postulaba que el conjunto de emanaciones fétidas de suelos y aguas impuras (miasmas) eran la causa. Debido a sus descubri-

mientos, Snow sentó los principios teórico-metodológicos de la epidemiología moderna.

Por otro lado, ya en el siglo XIX se tenían progresos importantes en el manejo de datos estadísticos relacionados con el registro de casos de enfermedades. A este respecto, vale la pena mencionar los trabajos pioneros de John Graunt (1620-1674), quien es considerado el padre de la estadística y demografía, así como el precursor de la epidemiología. Graunt y William Petty (1620-1687) desarrollaron los primeros censos de carácter estadístico usando las *tablas de mortalidad*, boletines donde se registraban las muertes semanales cada martes en las parroquias de Londres desde el siglo XVI con el fin de crear un sistema de vigilancia que avisara la aparición y propagación de la peste bubónica en la ciudad. Aunque el sistema de vigilancia no tuvo éxito, el trabajo de Graunt fue la primera estimación estadística de la población de Londres [90].

Por la misma época que su colega Snow, William Farr (1807-1883), considerado un pionero de la estadística médica, realizó numerosos estudios estadísticos sobre salud pública. Durante su fructífera carrera descubrió las relaciones entre la prevalencia, la incidencia y la duración de enfermedades, y además fundamentó la necesidad de contar con grupos de casos para lograr inferencias válidas. También, creó el concepto de fuerza de mortalidad de un padecimiento específico, actualmente llamado letalidad, que consiste en el volumen de decesos entre un número determinado de enfermos del mismo padecimiento, en un período

definido de tiempo. Por otro lado, extendió la clasificación de las enfermedades infecciosas –que hasta entonces se presentaba en relación con estadísticas de causa de muerte– a las enfermedades que, aunque no sean mortales, causan discapacidades en la población [91]. Farr fue uno de los primeros epidemiólogos en ajustar una curva normal a datos sobre enfermedades infecciosas. En particular, a través del ajuste de datos de mortalidad a causa de la viruela infirió que toda epidemia de manera natural tiene un comienzo, un pico de altitud que constituye su moda, y un proceso de declinación hasta su posible desaparición [92].

Basado en el trabajo de Farr, John Brownlee, quien fue también una figura importante en el desarrollo de la epidemiología y la estadística médica, llevó a cabo ajustes de curvas de Pearson a datos epidémicos en el período de 1909 a 1918 [93]. Publicó dos trabajos acerca de la periodicidad de los brotes epidémicos, en donde argumentó que el aumento y posterior declinación de una epidemia se atribuye a cambios en la “infecciosidad” del patógeno [94]. Cabe hacer notar que en este período tan importante en el posterior desarrollo de la epidemiología teórica, existía un gran intento por explicar el comportamiento de los brotes epidémicos, y se recurrió, en ocasiones, a argumentos que después se demostraría no eran del todo correctos.

Los mecanismos de transmisión de las enfermedades descubiertos por los bacteriólogos a finales del siglo XIX, así como la familiaridad que ya se tenía en el manejo de los datos epidemiológicos, hicieron posible el desarrollo de modelos matemá-

ticos aplicados al estudio de la difusión de las enfermedades y el nacimiento de una nueva ciencia: la epidemiología matemática. Es interesante mencionar que las primeras contribuciones en la modelación matemática de la dinámica de enfermedades infecciosas se debieron a médicos de salud pública.

El primer resultado conocido en el cual, aparentemente por vez primera, se usó un modelo matemático para estudiar la difusión de una enfermedad infecciosa en la población y las ventajas de un programa de vacunación, fue propuesto por el médico, físico y matemático Daniel Bernoulli en 1760 ante la Academia Real de París para defender la práctica de variolación o inoculación contra la viruela [95]. La técnica de variolación, usada desde tiempos remotos en India y China, consiste en hacer una incisión en la piel de un individuo susceptible de contraer la enfermedad y poner en ella material tomado de pústulas de viruela de un caso activo con la intención de producir un ataque ligero. Una vez que la persona se recuperaba de la enfermedad, adquiría inmunidad permanente.

La variolación fue introducida a Inglaterra en 1717 por Lady Montagu, esposa del embajador inglés en Constantinopla, y rápidamente se extendió hacia el continente y llegó a Francia. La técnica de variolación tenía sus riesgos, entre ellos, la muerte de un individuo inoculado o el surgimiento de brotes epidémicos. Tal escenario dio lugar a una gran controversia acerca de la efectividad de este método y los daños potenciales que podría producir a la población en general. Bernoulli, quien además de

matemático era médico, se interesó en el problema, y aunque en su época aún no se conocía el agente causante de la enfermedad, postuló las siguientes hipótesis epidemiológicas: la probabilidad de contraer la viruela q es la misma para todas las personas; p es la probabilidad de morir debido a la enfermedad, y, por último, quienes se recuperan de la viruela no vuelven a contraerla jamás. A partir de estos postulados y usando los métodos del recién inventado cálculo infinitesimal (al que contribuyó de manera significativa), Bernoulli obtuvo una fórmula para describir la transmisión de la enfermedad en una población. Esta fórmula relaciona el número de personas de edad x que son $S(x)$, es decir, susceptibles de ser infectadas, con el número de personas vivas de esa edad, $P(x)$, a través de la expresión:

$$\frac{S(x)}{P(x)} = \frac{1}{(1-p) \exp qx + p}$$

Para valorar la utilidad de su fórmula, Bernoulli estimó los parámetros p y q basándose en su experiencia profesional, así como en datos de nacimientos y muertes que obtuvo a través del astrónomo Edmund Halley (1656-1715). Bernoulli supuso que todos los niños eran inoculados al nacer y que la vacunación no tenía ningún efecto secundario. Obtuvo así la esperanza media de vida para los inoculados y la comparó con el valor deducido directamente de las tablas, sin excluir la mortalidad por viruela. De esta manera, dedujo que si la viruela fuera inoculada sin consecuencias, la esperanza media de vida aumentaría unos tres años. Además, afirmó que la probabilidad de muerte por la ino-

culación era inferior al 0,5 %. A partir de sus resultados, Bernoulli recomendó que se llevara a cabo la variolación [96].

Se considera que los inicios de la epidemiología matemática moderna se deben al médico ruso P. D. En'ko, quien aplicó un modelo matemático con tiempo discreto a epidemias de sarampión que ocurrieron en internados de San Petersburgo [97]. En su modelo, En'ko considera una infección que se difunde en una población de tamaño N_t al tiempo t , donde C_t representa la población de infecciosos y S_t , la población de susceptibles, y argumenta que un individuo susceptible tiene una probabilidad:

$$P_{C_t} = \frac{C_t}{N_t} - 1$$

de hacer contacto con infecciosos. Si A es el número de contactos de los infecciosos con los susceptibles, la probabilidad de hacer al menos un contacto es la siguiente:

$$a_t = 1 - \left[\frac{N_t - 1 - C_t}{N_t - 1} \right]^{At}$$

Por lo tanto, suponiendo que los nuevos infecciosos ocurren de acuerdo con la distribución binomial, el número total de nuevas infecciones será $a_t S_t$.

Los fundamentos de la epidemiología matemática tal como se conocen actualmente se deben a los trabajos de W. H. Hamer, sir Ronald Ross, W. O. Kermack y A. G. McKendrick, los cuales fueron publicados entre 1906 y 1935 [98–100].

El médico epidemiólogo W. H. Hamer, observando en los registros epidémicos un aumento y posterior disminución de los infecciosos, postuló que el curso de una epidemia depende de los contactos entre individuos susceptibles e infecciosos. Esta noción se convirtió en uno de los conceptos más importantes en epidemiología matemática: *la ley de acción de masas*, la cual establece que la tasa a la cual una enfermedad se propaga es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos.

Sir Ronald Ross, también conocido como Papá Mosquito, fue un destacado médico bacteriólogo ganador del Premio Nobel de Medicina en 1911 debido a que descubrió que la hembra del mosquito *Anopheles* era la responsable de la transmisión de la malaria (enfermedad endémica en África que cobraba muchas víctimas en los ejércitos europeos). Como consecuencia de su hallazgo, postuló un modelo en ecuaciones diferenciales considerando la población de humanos y mosquitos. El objetivo de este modelo era demostrar que no era necesario eliminar a la población de mosquitos para erradicar la enfermedad y así, evitar los brotes de malaria. Aunque en principio la sugerencia de Ross no fue bien acogida, los experimentos de campo confirmaron sus conclusiones. En el modelo de Ross es posible determinar el futuro de la enfermedad dando el número inicial de poblaciones de humanos y mosquitos, así como sus tasas de infección, recuperación, natalidad y mortalidad [100].

Posteriormente, A. G. Kermack y W. O. McKendrick, también médicos de salud pública, para responder las preguntas: ¿por qué las enfermedades se desarrollan intempestivamente y después desaparecen de la misma forma sin afectar a toda la comunidad?, ¿una epidemia se acaba por falta de infecciosos, o por falta de susceptibles?, publicaron las bases de la actual epidemiología matemática, a partir de las cuales los modelos epidemiológicos han sido desarrollados. En su propuesta introdujeron un mayor grado de generalidad, ya que consideraron las clases de susceptibles, infectados y recuperados, así como tasas de infección, recuperación y mortalidad. También, modelaron el curso de una enfermedad endémica, esto es, que persiste todo el tiempo en una población, y relacionaron sus resultados con experimentos de epidemias en ratones. Como consecuencia de sus investigaciones, Kermack y McKendrick obtuvieron el célebre teorema del umbral con el que dieron respuesta a sus preguntas originales, ya que este resultado postula que la introducción de un individuo infeccioso a una comunidad de susceptibles no dará lugar a un brote epidémico si la densidad de susceptibles está por debajo de un umbral crítico. Si, por otro lado, el valor crítico es excedido, entonces podría desatarse una epidemia de magnitud suficiente para reducir la densidad de susceptibles por debajo de dicho umbral. Por lo tanto, una epidemia puede terminar aún habiendo un número de susceptibles mayor que 0.

En el modelo original, Kermack y McKendrick suponen que las tasas de infección y recuperación cambian con el tiempo, lo

que da lugar a un sistema de ecuaciones íntegro diferenciales con retardo muy complicado de analizar. Suponiendo que el cambio de dichas tasas durante el tiempo de infección no es muy significativo, los mismos autores consideraron que son constantes y obtuvieron el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que describe la evolución en el tiempo de los susceptibles de contraer la infección S ; los infecciosos que transmiten la infección I ; y los individuos que ya no contraen la enfermedad debido a que se han recuperado con inmunidad, han sido aislados o han muerto, Z :

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt} &= -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \beta S(t)I(t) - \gamma I(t) \\ \frac{dZ(t)}{dt} &= \gamma I(t)\end{aligned}$$

dadas las condiciones iniciales de las tres poblaciones, $S(0) = S_0$, $I(0) = I_0$, y $Z(0) = Z_0$ en un tiempo dado. En este modelo, Kermack y McKendrick suponen que todos los que nacen son susceptibles. El proceso de infección está regido por la ley de acción de masas, según la cual los susceptibles se convierten en infecciosos a una tasa proporcional al número de individuos de ambas clases, con constante de proporcionalidad β . Una fracción γ por unidad de tiempo de los infecciosos abandona la clase de los infecciosos por unidad de tiempo y pasa a la clase de los recuperados. No hay entradas ni salidas de la población, excepto posiblemente por muerte debida a la enfermedad. El modelo de Kermack y McKendrick, así como sus variantes han sido lo más

usado para caracterizar epidemias de enfermedades de transmisión directa como la viruela, el sarampión o la varicela. Estos modelos son conocidos como compartamentales, ya que la población bajo estudio se divide en compartimentos de acuerdo con las características epidemiológicas, y los flujos de personas de un compartimento a otro están dados por las tasas de infección, recuperación, mortalidad, natalidad y otras que dependen de las particularidades de la enfermedad.

Siguiendo la teoría de Ross y de Kermack y McKendrick, los modelos epidémicos compartamentales exhiben un comportamiento umbral caracterizado por el número reproductivo básico, R_0 , el cual se define como el número de casos secundarios producidos por un individuo infectado durante su período infeccioso en una población donde todos los individuos son susceptibles. Si $R_0 > 1$ habrá un brote epidémico o la enfermedad permanecerá en forma endémica. La expresión de R_0 depende de la enfermedad y del modelo matemático empleado para estudiar su transmisión. Así, para el modelo de Kermack y McKendrick el número reproductivo básico toma la forma:

$$R_0 = \frac{\beta N}{\gamma}$$

donde βN es el número de infecciones secundarias producidas por un individuo infectado por unidad de tiempo, y $1/\gamma$ es el período de tiempo promedio que dicho individuo permanece infeccioso. En general, no es sencillo calcular el número reproductivo básico en modelos con alto grado de heterogeneidad. Para

vencer esta dificultad, Diekmann y col.1990 formularon una definición matemática de R_0 como el radio espectral del operador de la siguiente generación. Este operador consiste en el producto de la matriz de los términos de infección por el inverso de la matriz de los términos de transición de una clase a otra [101].

En la actualidad, existe una gran cantidad de generalizaciones del modelo de Kermack y McKendrick que consideran aspectos no cubiertos por el modelo básico, y que son importantes en la transmisión de las enfermedades. Por ejemplo, dado que muchas enfermedades se propagan de manera distinta en diferentes grupos de la población (tal es el caso de las enfermedades de transmisión sexual), diversos autores [102–104], entre muchos otros autores, han considerado a la población dividida en subpoblaciones en las cuales la enfermedad tiene diferentes manifestaciones epidemiológicas.

Otro ejemplo de la heterogeneidad en la transmisión de las enfermedades es la estructura de edad. En este caso, el número de miembros en las diferentes clases epidemiológicas dependerá no solo del tiempo sino también de la edad, por lo que se han propuesto modelos que estudian la propagación de una infección en función del tiempo y de la edad, principalmente con miras a proponer esquemas de vacunación para las llamadas enfermedades de la infancia, tales como sarampión, varicela y rubéola. Algunos referentes importantes son los trabajos de [105–107]. Estos modelos consisten en sistemas de ecuaciones diferenciales parciales cuyas variables independientes son el

tiempo y la edad, y las variables dependientes son el número de individuos de edad a en cada clase epidemiológica al tiempo t .

En algunas enfermedades es posible que haya transmisión vertical de padres a hijos, tal es el caso del sida, la hepatitis B y la enfermedad de Chagas. La transmisión vertical se incorpora en los modelos matemáticos suponiendo que una fracción de los recién nacidos pasan directamente a la clase de los infectados. Modelos para estudiar la influencia de la transmisión vertical en poblaciones con diversas características demográficas han sido formulados principalmente por [108], así como [109].

Las enfermedades de transmisión vectorial, esto es, transmitidas por la picadura de insectos como la malaria, el dengue, la enfermedad de Chagas, la leishmaniasis, el zika, entre otras, constituyen un serio problema de salud pública, especialmente en países del tercer mundo. Por este motivo, han surgido una gran cantidad de modelos matemáticos que consideran distintos aspectos de la transmisión vectorial, y evalúan la efectividad de los métodos de control de la población vector. Basándose en el modelo de Ross se consideran las variables epidemiológicas de la población humana y la población vector. Los trabajos de [110–112] y Esteva y Vargas (1998a) son algunas contribuciones al entendimiento de la epidemiología de este tipo de enfermedades a través de modelos matemáticos.

Las epidemias también se desplazan geográficamente, y un ejemplo es la peste bubónica, enfermedad que viajó desde el lejano Oriente e invadió Europa. Para modelar esta situación

se han propuesto modelos en ecuaciones diferenciales parciales que describen las ondas epidémicas y calculan su velocidad de propagación usando datos epidemiológicos en distintas localidades. Como ejemplo están los trabajos de [113–115].

El modelo de Kermack y McKendrick es de naturaleza determinista, esto es, el estado actual de una epidemia se determina totalmente por su historia pasada, y no se consideran efectos aleatorios. Este enfoque es bastante adecuado cuando se consideran poblaciones grandes, empero, para poblaciones pequeñas los efectos aleatorios son importantes, y en este caso se emplean modelos estocásticos [116]. También, cabe mencionar que los fundamentos de los modelos epidemiológicos compartamentales se basaron en la hipótesis de que la población se mezcla aleatoriamente, pero en la práctica cada individuo tiene un conjunto finito de contactos a los que puede pasar la infección; el conjunto de todos estos contactos forma una *red*. El conocimiento de la estructura de la red permite calcular la dinámica de una epidemia a escala poblacional a partir del comportamiento a nivel individual. Luego, las características de las redes y cómo estas se desvían del patrón aleatorio se han convertido en importantes temas de estudio que podrían mejorar la comprensión y la predicción de patrones epidémicos y medidas de intervención [117].

Cápítulo 3

Canal endémico

DOI:10.17230/978-958-720-986-0ch3

Diana Paola Lizarralde y María Eugenia Puerta-Yepes

Introducción

En las últimas décadas, un problema al que se enfrentan las entidades de salud pública es determinar si el comportamiento de una enfermedad es normal o no en una región particular durante un período de tiempo específico, y a partir de esto decidir si es necesario poner en marcha medidas para controlar la dispersión de dicha enfermedad. En este capítulo entenderemos por *normal* el comportamiento que históricamente se ha reportado de dicha enfermedad en una región en particular durante un lapso definido, mientras que un comportamiento atípico se identifica como un brote o una epidemia, que puede definirse como “un exceso en el número de casos de un problema de salud dado, en una población, un período y un lugar en particular” [118].

Una de las formas en las que las entidades de vigilancia de Colombia realizan esta clasificación es a través de la construcción de *canales endémicos* (o corredores endémicos). En general, los canales endémicos pueden verse como una herramienta que ayuda a determinar cuándo el número de casos de ocurrencia de una enfermedad está dentro de un rango normal o no, a partir del cálculo de una medida de tendencia central y la definición de un criterio de desviación de la información de esta

medida. Así, es posible construir unas bandas de seguridad. Para realizar este proceso es necesario tener acceso a la información histórica de la enfermedad y definir cuál es el número de casos que pueden ocurrir en un período determinado, sin que esto represente riesgo para la comunidad o la ocurrencia de un brote epidémico.

Diferentes estrategias han sido formuladas para la construcción de canales endémicos y la consecuente vigilancia sobre enfermedades transmitidas por vectores. Un ejemplo de esto es el método de la *media mensual*, formulado para determinar si el número de casos de malaria reportados en dos provincias al norte de Tailandia seguían el comportamiento histórico de la enfermedad. Este método consiste únicamente en calcular la media y la desviación estándar (DS) para cada período epidemiológico que se está considerando. A diferencia de métodos como el del máximo y el mínimo, el de la media mensual fue capaz de capturar el comportamiento de los casos reportados históricamente en dichas regiones y significó un avance para las entidades de vigilancia de ese país [119]. Por su parte, [118] presenta dos formas de construir canales, que consideran tasas de incidencia en lugar de valores totales y usan intervalos de confianza en lugar de la desviación estándar para definir las bandas de seguridad. Más adelante, en Colombia, se construyeron canales endémicos usando medias móviles y suavizandos exponenciales para el departamento del Valle del Cauca [120].

En este capítulo presentaremos tres diferentes estrategias para calcular canales endémicos. Además, la aplicación de estas metodologías se ilustrará mediante la construcción del canal endémico para el caso de la enfermedad del dengue en dos regiones de Colombia.

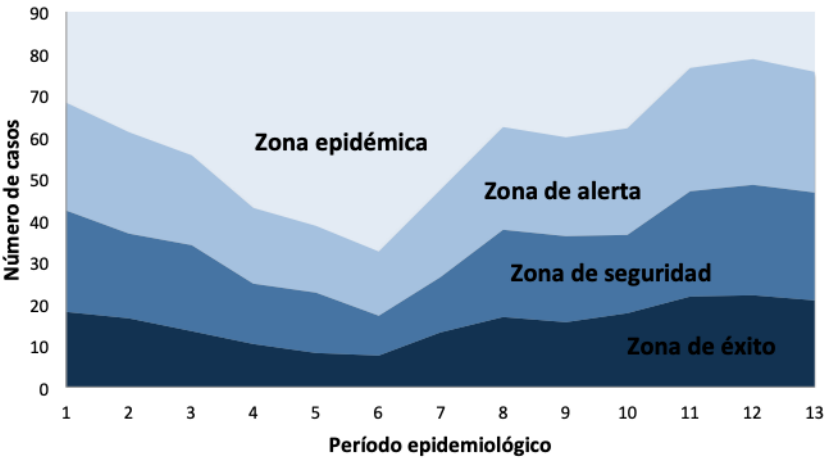
Metodologías para el cálculo de canales endémicos

La idea general para construir canales endémicos es a través del cálculo de una medida de tendencia central, como la media, y la definición de un criterio de desviación de la información de esta medida (usualmente se aplica la desviación estándar o la construcción de intervalos de confianza). De esta manera, es posible establecer un límite inferior, un promedio y un límite superior. La región que se encuentra por debajo del límite inferior se denomina *zona de éxito*; la región comprendida entre la media y el límite inferior, *zona de seguridad*; la región comprendida entre el límite superior y la media, *zona de alerta*; y, finalmente, la región por encima del límite superior, *zona epidémica* (ver figura 5).

Para la elaboración de los canales endémicos es necesario contar con información de los casos reportados de por lo menos tres años anteriores al año que se quiere analizar (el escenario ideal sería contar con datos de un lustro o más). Adicionalmente, se requiere conocer los tamaños de las poblaciones de cada año y un estimado de la población del año que se quiere analizar. Además, se debe tener cuidado de no incluir años epidémicos,

pues estos son comportamientos atípicos de la enfermedad y no reflejan el comportamiento histórico de la misma. A continuación presentaremos tres estrategias sencillas para construir canales endémicos que han sido recomendadas por las entidades oficiales de Colombia para realizar vigilancia del comportamiento de diferentes enfermedades alrededor del país [121].

Figura 5: Esquema con las cuatro zonas de los canales endémicos.



Fuente: Elaboración propia

Método de los cuartiles

Un cuartil es un tipo de cuantil que divide la cantidad de datos en cuatro partes, o cuartos, de tamaño similar. Aquí usaremos la mediana para dividir la cantidad de datos ordenados en dos mitades. Si la cantidad de datos es impar, entonces se incluirá la mediana (el valor central de la lista ordenada) en ambas mitades. Si la cantidad de datos es par, entonces se podrá dividir este

conjunto de datos de manera exacta en dos partes. Para elaborar el canal endémico según este método seguimos los siguientes pasos:

1. Ingresar los datos por años y por período epidemiológico
2. Arreglar los datos en orden decreciente por período epidemiológico. De esta manera, se obtiene una serie cronológica (por período epidemiológico) de frecuencias ordenadas
3. Calculamos los cuartiles. El primer cuartil (Q1) es la mediana de la mitad inferior de los datos. El segundo cuartil (Q2) es la mediana de los datos. El tercer cuartil (Q3) es la mediana de la mitad superior de los datos
4. Graficar cada uno de los cuartiles que representan la zona de éxito, la zona de seguridad y la zona de alarma
5. Registrar los datos del período epidemiológico del año que se quiere analizar para determinar en qué zona se encuentra

Método de las medias geométricas

Esta metodología, tal como fue propuesta originalmente, tiene problemas si hay períodos en los que el número de casos reportados es 0, pues se debe hacer una transformación logarítmica. Para resolver este inconveniente, [122] recomienda sumarle 1 a todos los valores originales. En la descripción que se presenta a continuación se considera este paso para evitar inconvenientes en los cálculos.

1. Ingresar los datos por años y por períodos, y también las poblaciones totales de la región sobre la que se va a realizar la vigilancia.
2. Calcular las tasas de incidencia por cada 100.000 habitantes (u otro valor) y sumarle 1 a cada tasa para no tener problemas con la transformación logarítmica:

$$\left(\frac{\text{núm. casos por período epidemiológico}}{\text{Población total}} \cdot 100000 \right) + 1$$

3. Hacer una transformación logarítmica, $\mu = \log_a x$, a toda la información. Donde x representa la información que se tiene y a es la base del logaritmo, las más usadas son la base 10 y e .
4. Calcular la media, las desviaciones estándar y los intervalos de confianza al 95 % (IC95 %). Para esto definimos,

$$\text{IC95 \%} = \text{media} \pm t \frac{\text{SD}}{\sqrt{n}} \quad (1)$$

donde n representa el número de años que se consideran para realizar el canal endémico (SD) representa la desviación estándar y t es el valor que se obtiene de la tabla de distribución de probabilidad (*t-student*) y cuyos valores cambian en función de n .

5. Devolverse a las variables originales a través de la transformación $x = a^\mu$.
6. Graficar las cuatro zonas de vigilancia (ver figura 5).

Promedios móviles

1. Ingresar los datos por años y por períodos, y también las poblaciones totales de la región sobre la que se va a realizar la vigilancia.
2. Calcular los promedios aritméticos por período epidemiológico.
3. Para tener en cuenta el cambio de la población con el tiempo en la región que se va a analizar, definimos un *factor de corrección* (FC). Este factor se obtiene al dividir la población estimada para el año que se va a analizar sobre el promedio de las poblaciones de los años previos:

$$FC = \frac{\text{Población estimada para el año a analizar}}{\text{Promedio de las poblaciones de los años anteriores}}$$

4. Calcular el valor esperado de casos por período. Este se obtiene al multiplicar el fc por el promedio de casos de cada período (paso 1).
5. Calcular los promedios móviles (Y_{m_i}) para cada período (i). En este caso, se agruparan por parejas consecutivas los valores esperados y se promediarán. El último promedio móvil se obtendrá de promediar el primer valor esperado con el último.

6. Calcular los límites superior e inferior del canal endémico. Estos se van a definir con base en el cálculo del error estándar de las estimaciones de la siguiente forma:

$$\text{error estándar} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (Y_i - Y_{m_i})^2}{n}}$$

donde n representa el número de períodos que se consideran para realizar el canal endémico, Y_i y Y_{m_i} representan el valor esperado y el promedio móvil para cada período (i), respectivamente.

7. Graficar las cuatro zonas de vigilancia.

Resultados

Con el propósito de ilustrar las diferentes metodologías descritas anteriormente para calcular canales endémicos, consideraremos el número de casos de dengue reportados por período epidemiológico (es decir, el número de casos reportados se agruparon cada cuatro semanas epidemiológicas) para dos municipios de Colombia: Bello (Antioquia) y Riohacha (La Guajira).

Canales endémicos para Bello

Para el cálculo de los canales endémicos de este municipio consideraremos el número de casos de dengue reportados entre 2005 y 2009, con el fin de determinar cuál debió ser el comportamiento de esta enfermedad durante 2010. Adicionalmente, contras-

taremos estos resultados con el número de casos de dengue reportados en 2010. La información acerca del número de casos reportados para este período se obtuvo a través de comunicaciones con el epidemiólogo de este municipio, mientras que los tamaños de las poblaciones fueron tomados de las proyecciones hechas por el Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) a partir del censo realizado en 2005 [123]. En las tablas 5-9 se resume esta información.

Tabla 5: Poblaciones estimadas y número de casos de dengue por período epidemiológico durante los años 2005-2010 en el municipio de Bello

Año	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	Población
2005	12	7	7	6	7	8	5	7	15	14	19	7	6	371.591
2006	11	8	10	4	10	4	6	23	18	27	48	70	70	380.324
2007	58	59	60	27	26	18	31	29	36	22	24	9	17	388.460
2008	26	15	16	19	17	12	10	19	15	10	15	14	2	396.627
2009	6	6	4	11	8	3	10	20	13	14	12	24	26	404.844
2010	60	142	181	174	207	215	170	213	151	81	49	27	6	413.107

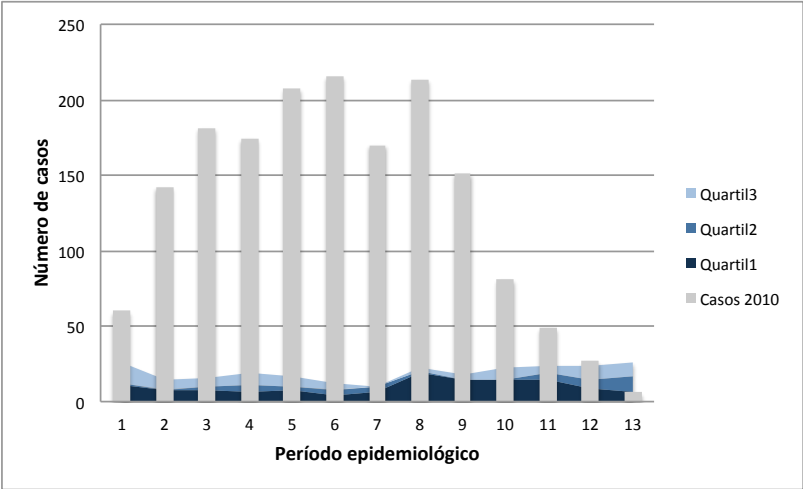
Fuente: Elaboración propia

Tabla 6: Valores obtenidos del límite superior, el límite inferior y el promedio siguiendo el método de los cuartiles para la construcción del canal endémico del municipio de Bello

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Q1 25 %	11	7	7	6	8	4	6	19	15	14	15	9	6
Q2 50 %	12	8	10	11	10	8	10	20	15	14	19	14	17
Q3 75 %	26	15	16	19	17	12	10	23	18	22	24	24	26

Fuente: Elaboración propia

Figura 6: Canal endémico del municipio de Bello obtenido siguiendo el método de los cuartiles que muestra la epidemia de dengue ocurrida en el año 2010



Fuente: Elaboración propia

Tabla 7: Valores obtenidos del límite superior, el límite inferior y el promedio aplicando las transformaciones descritas en el método de la media geométrica para la construcción del canal endémico del municipio de Bello

Año	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
2005	1,44	1,06	1,06	0,96	1,06	1,15	0,85	1,06	1,62	1,56	1,81	1,06	0,96
2006	1,36	1,13	1,29	0,72	1,29	0,72	0,95	1,95	1,75	2,09	2,61	2,97	2,97
2007	2,77	2,78	2,80	2,07	2,04	1,73	2,20	2,14	2,33	1,90	1,97	1,20	1,68
2008	2,02	1,56	1,62	1,76	1,67	1,39	1,26	1,76	1,56	1,26	1,56	1,51	0,41
2009	0,91	0,91	0,69	1,31	1,09	0,55	1,24	1,78	1,44	1,49	1,38	1,94	2,00
Media	1,70	1,49	1,49	1,36	1,43	1,11	1,30	1,74	1,74	1,66	1,87	1,73	1,60
Desv.Estándar	0,72	0,76	0,81	0,56	0,42	0,48	0,53	0,41	0,35	0,33	0,47	0,77	0,98
IC(95 %) Inf.	0,81	0,54	0,49	0,67	0,91	0,51	0,64	1,23	1,31	1,25	1,28	0,78	0,38
IC(95 %) Sup.	2,59	2,44	2,49	2,06	1,95	1,71	1,96	2,25	2,17	2,07	2,46	2,69	2,83

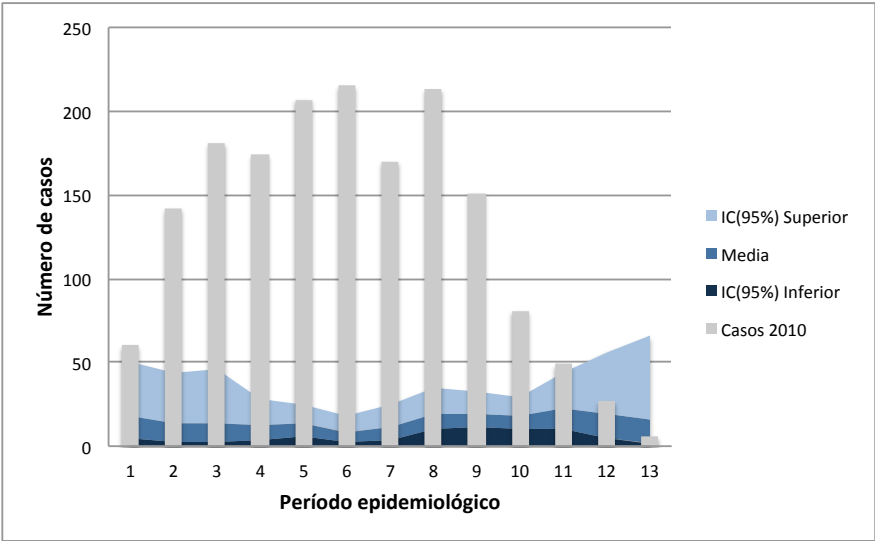
Fuente: Elaboración propia

Tabla 8: Valores obtenidos del límite superior, el límite inferior y el promedio siguiendo el método de la media geométrica, en la escala original de la información, para la construcción del canal endémico del municipio de Bello

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Media	18	14	14	12	13	8	11	19	19	18	23	19	16
Desv. estándar	4	5	5	3	2	3	3	2	2	2	3	5	7
IC (95 %) inf.	5	3	3	4	6	3	4	10	11	10	11	5	2
IC (95 %) sup.	51	43	46	28	25	19	25	35	32	29	44	57	66

Fuente: Elaboración propia

Figura 7: Canal endémico del municipio de Bello obtenido siguiendo el método de las medias geométricas que muestra la epidemia de dengue ocurrida en el año 2010



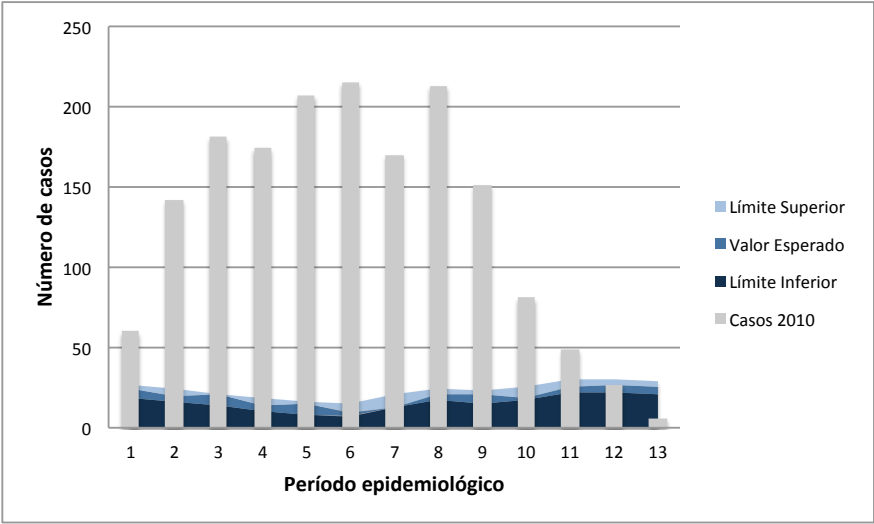
Fuente: Elaboración propia

Tabla 9: Valores obtenidos del límite superior, el límite inferior y el promedio siguiendo el método de las medias móviles para la construcción del canal endémico del municipio de Bello

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Promedio	22,60	19,00	19,40	13,40	13,60	9,00	12,40	19,60	19,40	17,40	23,60	24,80	24,20
Fact. corrección	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06	1,06
Val. esperado	24,04	20,21	20,64	14,25	14,47	9,57	13,19	20,85	20,64	18,51	25,10	26,38	25,74
Prom. móvil	22,12	20,42	17,44	14,36	12,02	11,38	17,02	20,74	19,57	21,81	25,74	26,06	24,89
Error estándar	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98	1,98
Límite inferior	18	16	13	10	8	7	13	17	16	18	22	22	21
Límite superior	26	24	21	18	16	15	21	25	24	26	30	30	29

Fuente: Elaboración propia

Figura 8: Canal endémico del municipio de Bello obtenido siguiendo el método de las medias móviles donde se muestra la epidemia de dengue ocurrida en el año 2010



Fuente: Elaboración propia

Canales endémicos para Riohacha

Para el cálculo de los canales endémicos de esta ciudad consideraremos el número de casos de dengue reportados entre 2008 y 2012, con el fin de determinar cuál debió ser el comportamiento de esta enfermedad durante 2013. Adicionalmente, contrastaremos estos resultados con el número de casos de dengue reportados en 2013. La información del número de casos reportados para este período se obtuvo a través del Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA http://portalsivigila.ins.gov.co/sivigila/documentos/Docs_1.php), mientras que los tamaños de las poblaciones fueron tomados de las proyecciones hechas por el dane a partir del censo realizado en el año 2005 [123]. En la tabla 10 se resume esta información.

Tabla 10: Poblaciones estimadas y número de casos de dengue por período epidemiológico durante los años 2008-2013 para Riohacha

Año	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	Población
2008	8	13	5	11	12	11	7	8	4	6	15	13	11	194.674
2009	43	36	14	11	13	9	24	14	9	4	17	10	24	203.819
2010	48	41	15	13	9	5	6	7	8	10	11	6	10	213.046
2011	17	9	9	5	1	4	8	9	3	7	21	55	53	222.322
2012	16	9	8	5	2	3	4	2	0	6	10	25	35	231.641
2013	28	37	34	52	55	58	50	44	30	42	32	48	52	240.970

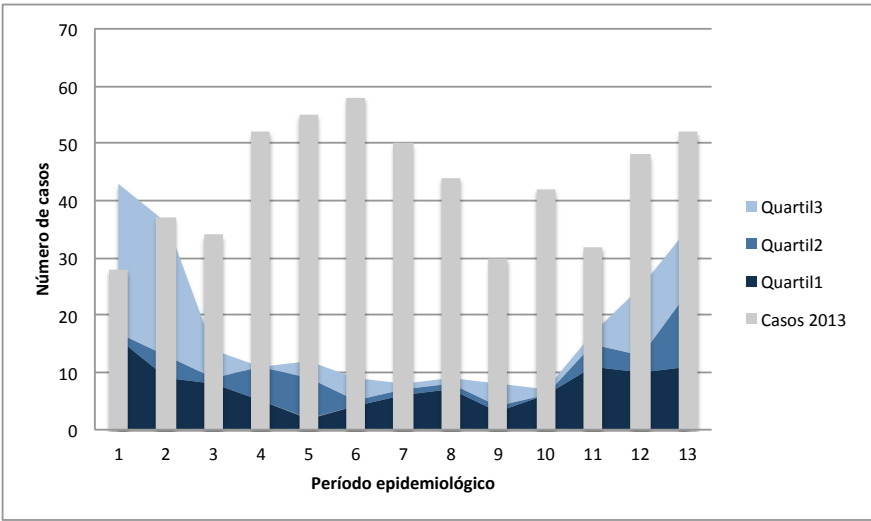
Fuente: Elaboración propia

Tabla 11: Valores obtenidos del límite superior, el límite inferior y el promedio siguiendo el método de los cuartiles para la construcción del canal endémico para Riohacha

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Q1 25 %	16	9	8	5	2	4	6	7	3	6	11	10	11
Q2 50 %	17	13	9	11	9	5	7	8	4	6	15	13	24
Q3 75 %	43	36	14	11	12	9	8	9	8	7	17	25	35

Fuente: Elaboración propia

Figura 9: Canal endémico de Riohacha obtenido siguiendo el método de los cuartiles contrastando con el número de casos reportados en el año 2013



Fuente: Elaboración propia

Tabla 12: Valores obtenidos del límite superior, el límite inferior y el promedio aplicando las transformaciones descritas en el método de la media geométrica para la construcción del canal endémico de Riohacha

Año	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
2008	1,63	2,04	1,27	1,89	1,97	1,89	1,53	1,63	1,12	1,41	2,16	2,04	1,89
2009	3,10	2,93	2,06	1,86	2,00	1,69	2,55	2,06	1,69	1,09	2,23	1,78	2,55
2010	3,16	3,01	2,08	1,96	1,65	1,21	1,34	1,46	1,56	1,74	1,82	1,34	1,74
2011	2,16	1,62	1,62	1,18	0,37	1,03	1,53	1,62	0,85	1,42	2,35	3,25	3,21
2012	2,07	1,59	1,49	1,15	0,62	0,83	1,00	0,62	0,00	1,28	1,67	2,47	2,78
Media	2,42	2,24	1,71	1,61	1,32	1,33	1,59	1,48	1,04	1,39	2,05	2,17	2,43
Desv. estándar	0,67	0,69	0,36	0,41	0,77	0,45	0,58	0,53	0,67	0,24	0,29	0,73	0,61
IC (95 %) inf.	1,58	1,38	1,26	1,10	0,36	0,77	0,87	0,82	0,21	1,09	1,69	1,27	1,67
IC (95 %) sup.	3,26	3,10	2,15	2,11	2,28	1,89	2,31	2,14	1,88	1,68	2,40	3,08	3,20

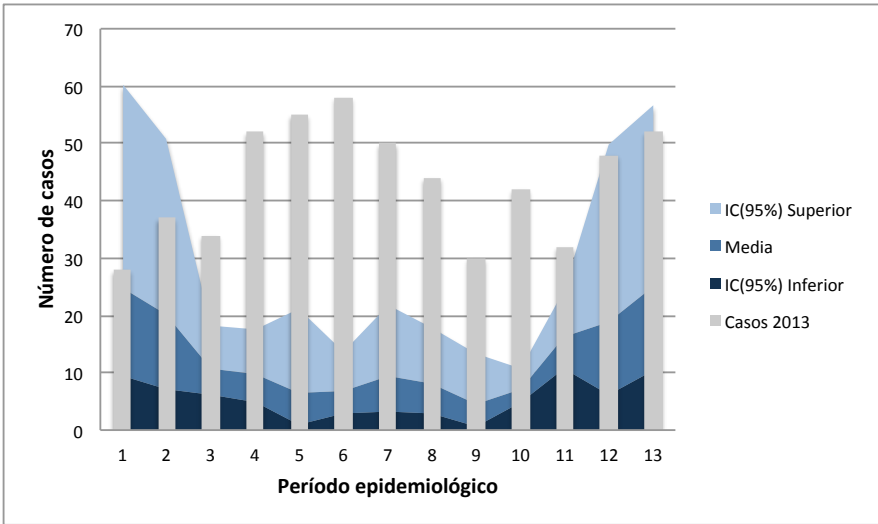
Fuente: Elaboración propia

Tabla 13: Valores obtenidos del límite superior, el límite inferior y el promedio siguiendo el método de la media geométrica, en la escala original de la información, para la construcción del canal endémico de Riohacha

Año	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Media	25	20	11	10	7	7	9	8	4	7	16	19	25
Desv. estándar	2	2	1	1	3	1	2	2	2	1	1	3	2
IC (95 %) inf.	9	7	6	5	1	3	3	3	1	5	11	6	10
IC (95 %) sup.	60	51	18	18	21	13	22	18	13	11	24	50	57

Fuente: Elaboración propia

Figura 10: Canal endémico de Riohacha obtenido siguiendo el método de las medias geométricas contrastando con el número de casos reportados en el año 2013



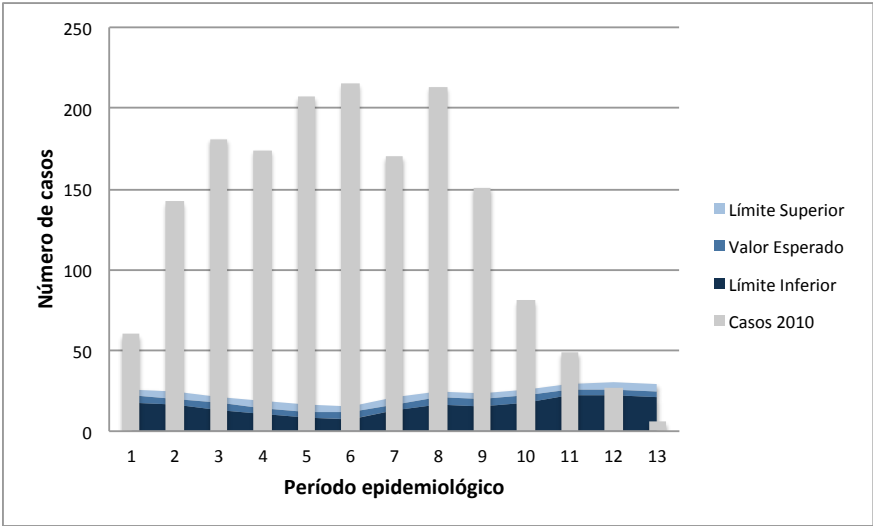
Fuente: Elaboración propia

Tabla 14: Valores obtenidos del límite superior, el límite inferior y el promedio siguiendo el método de las medias móviles para la construcción del canal endémico para Riohacha

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13
Promedio	26,40	21,60	10,20	9,00	7,40	6,40	9,80	8,00	4,80	6,60	14,80	21,80	26,60
Fact. corrección	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13	1,13
Val. esperado	29,85	24,42	11,53	10,18	8,37	7,24	11,08	9,05	5,43	7,46	16,74	24,65	30,08
Prom. móvil	27,14	17,98	10,86	9,27	7,80	9,16	10,06	7,24	6,45	12,10	20,69	27,36	29,97
Error estándar	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83	2,83
Límite inferior	21	12	5	4	2	4	4	2	1	6	15	22	24
Límite superior	33	24	17	15	13	15	16	13	12	18	26	33	36

Fuente: Elaboración propia

Figura 11: Canal endémico de Riohacha obtenido siguiendo el método de las medias móviles contrastando con el número de casos reportados en el año 2013



Fuente: Elaboración propia

Conclusiones

Los sistemas de alerta temprana tienen como objetivo principal “la recopilación de información que conduce a procesos oportunos de toma de decisiones que desencadenan en la formulación de estrategias de intervención para reducir la carga y el efecto de cierta enfermedad en una población específica” [124].

Los canales endémicos han demostrado ser una herramienta poderosa para las entidades de vigilancia y control de enfermedades por su simplicidad y capacidad para detectar situaciones de alarma. Los sistemas de vigilancia temprana ya descritos han

sido aplicados para vigilar el comportamiento de diferentes enfermedades en Colombia, incluyendo aquellas transmitidas por vectores, como el dengue o la malaria [120, 121].

Los tres métodos expuestos son fácilmente implementables en hojas de cálculo y no requieren de conocimientos avanzados en estadística ni de cálculos muy elaborados. Adicionalmente, una de las mayores ventajas de los canales endémicos es que, independientemente de la metodología que quiera seguirse para su construcción, no requieren más información que el número de casos reportados y los tamaños de las poblaciones a nivel histórico. Sin embargo, a pesar de que estos sistemas ayudan a detectar la presencia de un número atípico de casos de la enfermedad, no brindan información de su ocurrencia a nivel geográfico, como sí lo hacen los mapas de riesgo construidos a partir del cálculo de los índices de frecuencia, duración e intensidad junto con el análisis de los indicadores de asociación espacial (LISA, *local indicators of spatial association*) [125, 126]. Por otro lado, sistemas de vigilancia basados en modelos autorregresivos integrados de promedio móvil (ARIMA, *autoregressive integrated moving average*) y en modelos estacionales autorregresivos integrados de promedio móvil (SARIMA, *seasonal autoregressive integrated moving average*) consideran factores socioeconómicos y ambientales [124] que no se tienen en cuenta en la elaboración de canales endémicos.

No obstante, una de las mayores dificultades de la aplicación de este tipo de modelos es reunir la información necesaria, pues

para que los resultados sean confiables, esta debe estar actualizada y ser veraz.

En consecuencia, para diseñar estrategias de control más eficientes, es necesario hacer una vigilancia a menor escala que permita no solo detectar el tiempo, sino también el lugar donde se debe actuar. Para usar en mayor medida estos sistemas más sofisticados se requiere de herramientas capaces de construir los canales automáticamente a partir de la información, así como hacer campañas de divulgación y enseñanza de estos métodos, y analizar los resultados de manera local.

Capítulo 4

Matemáticas para entender el dengue

DOI:10.17230/978-958-720-986-0ch4

Diana Paola Lizarralde y María Eugenia Puerta-Yepes

Introducción

En las últimas décadas ha habido un gran interés por comprender e identificar los principales factores involucrados en la transmisión y propagación de enfermedades infecciosas a través de diferentes estrategias como la formulación de modelos basados en sistemas de ecuaciones ordinarias [127, 128], la construcción de mapas de riesgo considerando factores externos (sociales y ambientales) [125, 126, 129], el análisis de las características de desarrollo de la población de vectores a través de ensayos experimentales [130, 131], y la formulación de modelos estadísticos que consideran la información de las redes sociales [132], entre otros. Todos estos enfoques requieren información para obtener soluciones, formular estrategias de control o hacer predicciones sobre la propagación de enfermedades infecciosas.

El enfoque de este capítulo son los modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias que se formulan como problemas de valor inicial (IVP) dados por

$$\mathbf{x}'(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \theta), \quad \mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0 \quad (2)$$

donde $t \in [t_0, t_k]$, $t_k > t_0$, θ es el vector de parámetros,

$\mathbf{x}$ corresponde al vector de variables de estado y $\mathbf{x}_0$ corresponde al vector de condiciones iniciales. Dependiendo de la naturaleza del campo vectorial dado por la función ($\mathbf{f}$) se puede o no tener una solución analítica. En particular, para los modelos que simulan la transmisión de enfermedades infecciosas, como el dengue, generalmente no es posible obtener dicha solución; por lo tanto, es necesario usar métodos numéricos con el fin de obtener las trayectorias del modelo. Para calcular estas soluciones es necesario definir valores para los parámetros (θ) y las condiciones iniciales ($\mathbf{x}_0$), teniendo en cuenta las características del fenómeno bajo estudio. Adicionalmente, se analizará el comportamiento de dichos sistemas a través de la definición de un umbral (el número reproductivo básico), el cual permite determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio del sistema.

Formulación de los modelos matemáticos

Los modelos y resultados obtenidos en epidemiología matemática por Kermack, Mackendrick y Ross han sentado las bases en la formulación de nuevos modelos compartimentales para comprender y estudiar la dinámica de diferentes enfermedades como la viruela, el sarampión, el dengue y el sida, por nombrar algunos [133–135]. Por consiguiente, en los últimos años ha habido un crecimiento exponencial en la formulación de varios modelos epidemiológicos para comprender la transmisión, estudiar la propagación de una enfermedad en particular y evaluar estrategias de control y vacunación, entre otros [127, 128, 136, 137].

En consecuencia, surge la necesidad de plantear algunos objetivos generales para guiar la investigación en el campo de la formulación de nuevos modelos epidemiológicos [138,139]. Entre estos se encuentran, por ejemplo, un mejor entendimiento e interpretación de los puntos de equilibrio, así como el análisis de estabilidad, no considerar un único valor para cada parámetro, y tratar de debilitar el supuesto de una población distribuida de manera homogénea, además de incorporar la dispersión de la enfermedad a nivel espacial. En este punto es importante resaltar que la formulación de modelos depende de la pregunta específica a la que se quiera dar respuesta; por ejemplo, un modelo que quiere únicamente entender la transmisión de cierta enfermedad puede ser diferente de un modelo que busque evaluar la efectividad de diferentes estrategias de control y estos a su vez serán distintos de un modelo que pretenda analizar la dispersión de una enfermedad de una población a otra.

Por ejemplo, el modelo introducido por [140] fue formulado para describir la dinámica de transmisión del virus dengue, pero además para evaluar estrategias de control sobre la población de mosquitos. Por esta razón, se consideraron todas las etapas de desarrollo de los mismos (huevo, larva y pupa) que corresponden a las primeras tres ecuaciones, las siguientes tres aluden a la población adulta de mosquitos (susceptibles, expuestos e infecciosos) y las últimas cuatro corresponden a la población humana (susceptibles, expuestos, infecciosos y recuperados). En este modelo, los parámetros que representan el control son μ'_l, μ'_p, μ_w

que se interpretan como la mortalidad producida en larvas, pupas y mosquitos adultos como consecuencia de la aplicación de controles químicos (larvicidas, fumigaciones) en cada etapa del vector. Todos los detalles de la formulación se encuentran en (3).

$$\begin{aligned}
\frac{dE}{dt} &= \phi \left(1 - \frac{E(t)}{C'} \right) W(t) - (\sigma_e + \mu_e)E(t) \\
\frac{dL}{dt} &= \sigma_e E(t) - (\sigma_l + \mu_l + \mu'_l)L(t) \\
\frac{dP}{dt} &= \sigma_l L(t) - (\sigma_p + \mu_p + \mu'_p)P(t) \\
\frac{dW_1}{dt} &= \sigma_p P(t) - \left[\beta_w \frac{I(t)}{N} + \mu_w + \mu'_w \right] W_1(t) \\
\frac{dW_2}{dt} &= \beta_w \frac{I(t)}{N} W_1(t) - (\gamma_w + \mu_w + \mu'_w)W_2(t) \\
\frac{dW_3}{dt} &= \gamma_w W_2(t) - (\mu_w + \mu'_w)W_3(t) \\
\frac{ds}{dt} &= \mu_h - \left[\beta_h \frac{W_3(t)}{W(t)} + \mu_h \right] s(t) \\
\frac{de}{dt} &= \beta_h \frac{W_3(t)}{W(t)} s(t) - (\gamma_h + \mu_h)e(t) \\
\frac{di}{dt} &= \gamma_h e(t) - (\sigma_h + \mu_h)i(t) \\
\frac{dr}{dt} &= \sigma_h i(t) - \mu_h r(t)
\end{aligned} \tag{3}$$

Por otro lado, [141] muestran que un modelo SIR (que permite ver la población susceptible, la infectada y la recuperada, de ahí la sigla) puede ser suficiente para simular la transmisión de dengue en algunas poblaciones, es decir, no siempre es necesario considerar de manera explícita la población de mosquitos (4).

$$\begin{aligned}
\frac{dH_S}{dt} &= B_H - \beta \frac{H_I}{H} H_S - \mu_H H_S \\
\frac{dH_I}{dt} &= \beta \frac{H_I}{H} H_S - (\gamma_H + \mu_H) H_I \\
\frac{dH_R}{dt} &= \gamma H_I - \mu_H H_R
\end{aligned} \tag{4}$$

Respecto a la dispersión y transmisión de una enfermedad de una población a otra, en los últimos años ha tomado fuerza la formulación de modelos metapoblacionales [142]. Estos consisten en dividir las poblaciones en varias subpoblaciones, y así formular un modelo para cada subpoblación teniendo en cuenta la movilidad de un grupo al otro. Por ejemplo, en el modelo (5), se consideran dos subpoblaciones, N_1 y N_2 . Para cada subpoblación se formuló un modelo sir, en el que los parámetros son diferentes para cada población. Además, se definen los parámetros p_{ij} como la fracción de tiempo durante la cual están los individuos del parche i en el parche j [139].

$$\begin{aligned}
S'_1 &= -\beta_1 p_{11} S_1 \left[p_{11} \frac{I_1}{N_1} + p_{21} \frac{I_2}{N_2} \right] - \beta_2 p_{12} S_1 \left[p_{12} \frac{I_1}{N_1} + p_{22} \frac{I_2}{N_2} \right] \\
I'_1 &= \beta_1 p_{11} S_1 \left[p_{11} \frac{I_1}{N_1} + p_{21} \frac{I_2}{N_2} \right] + \beta_2 p_{12} S_1 \left[p_{12} \frac{I_1}{N_1} + p_{22} \frac{I_2}{N_2} \right] - \gamma_1 I_1 \\
S'_2 &= -\beta_1 p_{21} S_2 \left[p_{11} \frac{I_1}{N_1} + p_{21} \frac{I_2}{N_2} \right] - \beta_2 p_{22} S_2 \left[p_{12} \frac{I_1}{N_1} + p_{22} \frac{I_2}{N_2} \right] \\
I'_2 &= \beta_1 p_{21} S_2 \left[p_{11} \frac{I_1}{N_1} + p_{21} \frac{I_2}{N_2} \right] + \beta_2 p_{22} S_2 \left[p_{12} \frac{I_1}{N_1} + p_{22} \frac{I_2}{N_2} \right] - \gamma_2 I_2
\end{aligned} \tag{5}$$

Dependiendo de la pregunta que se formule, un modelo puede ser más complejo que otros, este hecho se ve reflejado, por

ejemplo, en el número de variables y el número de parámetros a estimar, como se puede observar en (3), (4) y (5). Aunque al mismo tiempo los modelos epidemiológicos nos pueden guiar hacia la pregunta de cuál información es necesaria para tener un mejor entendimiento del fenómeno en estudio, también nos permiten formular hipótesis y validarlas a través de diferentes escenarios y determinar cuáles parámetros resultan más relevantes para la ocurrencia o no de una epidemia [143].

Por otro lado, es necesario estar conscientes de que los modelos epidemiológicos son una simplificación de la realidad [143], es decir, siempre se van a quedar por fuera factores que no se pueden incorporar por falta de información o de entendimiento del modelador, así como por un alto nivel de incertidumbre en la información disponible. Por ejemplo, cuando se formuló el modelo de transmisión del virus dengue para simular la epidemia ocurrida en el año 2010 en el municipio de Bello [144] se consideró la posibilidad de incluir la transmisión por diferentes serotipos del virus siguiendo las ideas presentadas por [145]; sin embargo, la idea tuvo que ser desechada debido a que en la información disponible los casos de dengue no están clasificados por serotipos (Sistema de Vigilancia en Salud Pública, SIVIGILA http://portalsivigila.ins.gov.co/sivigila/documentos/Docs_1.php).

Definición de rangos apropiados para los parámetros y condiciones iniciales del modelo a partir de la información disponible

Una de las mayores dificultades que se presenta en la aplicación de los modelos presentados anteriormente es definir valores apropiados para cada parámetro de manera que estos tengan sentido biológico. Además, se espera que con estos valores sea posible ajustar el modelo a datos reales (para más detalles acerca del proceso de ajuste consultar el capítulo , teniendo en cuenta que cada población de vectores tiene tasas de desarrollo diferentes [146].

Para los parámetros de transición, primero se considera una cohorte de individuos infectados, luego se define $u(s)$ como el número de individuos infectados que después de un tiempo (s) continúan estando infectados. Ahora, si una fracción α de individuos infectados dejan de estarlo por unidad de tiempo, entonces

$$\begin{aligned}u'(s) &= -\alpha u(s) \\ u(s) &= u(0)e^{-\alpha s}\end{aligned}$$

Por lo tanto, el promedio del período infectado en condiciones de laboratorio sigue una distribución exponencial con valor esperado igual a $1/\alpha$, donde α se define como el período de tiempo durante el cual un individuo permanece infectado.

Por otro lado, para definir los parámetros de mortalidad formulamos el siguiente problema de valor inicial:

$$P'(t) = -\mu P(t)$$

$$P(0) = P_0$$

que tiene como solución $P(t) = P_0 e^{-\mu t}$, donde μ representa la tasa de mortalidad. La condición inicial (P_0) es dada por el modelador con base en la información disponible.

Respecto al cálculo de las condiciones iniciales de cada modelo, estas dependen de la información que se tenga de experimentos en el laboratorio, tamaños de las poblaciones y número de casos reportados por las entidades oficiales de cada país. La disponibilidad y la precisión varían de un lugar a otro.

Número reproductivo básico

El valor del número reproductivo básico (R_0) puede interpretarse como el número promedio de casos secundarios que puede producir un solo caso si se introduce en una población susceptible. Este número proporciona información sobre si la enfermedad se establecerá o no en la población [147].

Diferentes estrategias para calcular el R_0 han sido propuestas, sin embargo, no todas arrojan los mismos resultados y dependiendo de la complejidad del modelo es posible usar una u otra. En este capítulo explicaremos cómo calcular el R_0 de modelos que simulan la transmisión de enfermedades infecciosas a partir del cálculo de la *matriz de la siguiente generación*. Para una discusión más detallada de la historia del R_0 y de las ventajas

y desventajas de diferentes estrategias para el cálculo del mismo recomendamos revisar [148, 149].

El método de la matriz de la siguiente generación para calcular el número reproductivo básico

Este método fue desarrollado por [150, 151]. Para el cálculo del R_0 a través de esta metodología se considera únicamente las ecuaciones en donde se producen nuevas infecciones y cambios de estado entre individuos infectados. A este conjunto de ecuaciones se le denomina *subsistema de infectados*. Enseguida, se debe linealizar este subsistema alrededor del punto de equilibrio libre de la enfermedad (este punto siempre existe). El sistema ya linealizado se puede describir por una matriz jacobiana, que puede descomponerse en la suma de dos matrices T y Σ . La matriz T describe la producción de nuevas infecciones, mientras que la Σ describe los cambios de estado, incluyendo los removidos por muerte o por adquisición de inmunidad. Finalmente, construimos la matriz de la siguiente generación (NGM, *next-generation matrix*) $K = -T\Sigma^{-1}$. El R_0 estará dado por el *radio espectral* de esta matriz, es decir, por el valor propio dominante de la matriz K .

Teoría de estabilidad

En general, no es posible obtener soluciones analíticas para los modelos epidemiológicos, por esta razón es necesario enfocarse en entender la evolución de las enfermedades a partir de un análisis cualitativo de los mismos. Para esto es importante efectuar

un análisis de estabilidad alrededor de los puntos de equilibrio de cada modelo. Gran parte de la teoría que se desarrollará acerca de la estabilidad de sistemas de ecuaciones diferenciales en este capítulo se debe al matemático ruso Aleksandr Lyapunov (1857-1918). Lyapunov en su tesis doctoral publicada en 1892 formaliza el estudio de estabilidad que se venía haciendo en esa época. A continuación, se presentan los fundamentos de la teoría de estabilidad que hoy lleva su nombre [152, 153].

Definición 1. Un punto $\mathbf{x}^*$ es un punto de equilibrio del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, si $\mathbf{f}(\mathbf{x}^*) = 0$. Es decir, son los puntos donde las soluciones son constantes.

Definición 2. El punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$ del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ es

- *estable*, si para cada $\epsilon > 0$, existe un $\delta = \delta(\epsilon) > 0$, tal que si

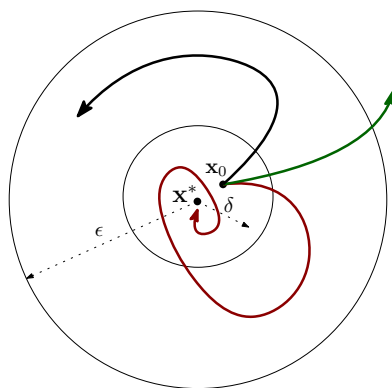
$$\|\mathbf{x}^0 - \mathbf{x}^*\| < \delta \Rightarrow \|\varphi(t, \mathbf{x}^0) - \mathbf{x}^*\| < \epsilon, \quad \forall t \geq 0$$

- *inestable*, si no es estable
- *asintóticamente estable*, si el punto es estable y δ puede elegirse de modo que

$$\|\mathbf{x}^0 - \mathbf{x}^*\| < \delta \Rightarrow \lim_{t \rightarrow \infty} \|\varphi(t, \mathbf{x}^0) - \mathbf{x}^*\| = 0.$$

La figura 12 ilustra estas definiciones.

Figura 12: $\mathbf{x}^*$ representa un punto de equilibrio del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$.



Nota: La curva negra ilustra la definición de punto *estable*. La curva verde muestra la definición de punto *inestable*. La curva roja representa la definición de punto *asintóticamente estable*.

Para clasificar los puntos de equilibrio de un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales se aplican con frecuencia dos métodos. El primero aproxima el comportamiento del sistema no lineal, a través de un sistema lineal asociado, este enfoque se conoce como *primer método de Lyapunov* o *método indirecto*. El segundo, conocido como *método directo de Lyapunov*, requiere la construcción de funciones definidas (o semidefinidas) positivas cuyas derivadas a lo largo de las trayectorias sean definidas o semidefinidas negativas. Una pregunta que surge de manera natural es la siguiente: ¿cuál de estos métodos resulta más adecuado para determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio asociados a los modelos epidemiológicos? Para responder parte de este interrogante se presenta una clasificación de los puntos de equilibrio, en hiperbólicos y no hiperbólicos.

Definición 3. Un punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$ del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ se dice hiperbólico si todos los valores propios (λ) de la matriz jacobiana alrededor de este punto ($D\mathbf{f}(\mathbf{x}^*)$) tienen parte real distinta de 0. De lo contrario, $\mathbf{x}^*$ se dice no-hiperbólico.

Definición 4. Si $\mathbf{x}^*$ es un punto de equilibrio del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, entonces la ecuación diferencial lineal $\dot{\mathbf{x}} = D\mathbf{f}(\mathbf{x}^*)\mathbf{x}$ se denomina linealización del campo vectorial $\mathbf{f}$ en el punto $\mathbf{x}^*$. Donde $D\mathbf{f}(\mathbf{x}^*)$ es la matriz Jacobiana de $\mathbf{f}$ en el punto $\mathbf{x}^*$.

Para clasificar los puntos de equilibrio del sistema no lineal $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$, lo primero que se debe hacer es linealizar el sistema alrededor del punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$. En este punto hay dos formas de proceder para determinar si $\mathbf{x}^*$ es o no hiperbólico. Se puede o bien calcular directamente los valores propios de la matriz $D\mathbf{f}(\mathbf{x}^*)$ o bien aplicar el criterio de Routh-Hurwitz, que debe su nombre a dos matemáticos (uno inglés y el otro alemán) que llegaron a resultados equivalentes por separado. Este criterio afirma que si se tiene un polinomio característico de grado k , se pueden construir k matrices de tal manera que los valores propios del sistema asociado a este polinomio tienen parte real negativa si y solo si el determinante de cada matriz que se construyó es mayor que 0. Este resultado se resume en el siguiente teorema:

Teorema 1. *Dado el polinomio característico*

$$\lambda^k + a_1\lambda^{k-1} + a_2\lambda^{k-2} + \cdots + a_k = 0,$$

definimos k matrices como sigue:

$$H_1 = [a_1], \quad H_2 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix}, \quad H_3 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{bmatrix}, \cdots,$$

$$H_j = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \cdots & 0 \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \cdots & a_j \end{bmatrix}, \cdots,$$

$$H_k = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & a_k \end{bmatrix}$$

donde el término (l, m) de la matriz H_j es

- a_{2l-m} si $0 < 2l - m < k$
- 1 si $2l = m$
- 0 si $2l < m$ o $2l > k + m$

Entonces todos los valores propios tienen parte real negativa si y solo si $\det(H_j) > 0$ para $j = 1, 2, \dots, k$.

Al aplicar el método indirecto de Lyapunov o método de linealización se puede concluir el comportamiento de $\mathbf{x}^*$ a partir de la linealización del sistema alrededor de este punto como se enuncia en el siguiente teorema:

Teorema 2. (*Método indirecto de Lyapunov*) Sea $f \in C^1$.

- Si todos los valores propios de la matriz Jacobiana $Df(\mathbf{x}^*)$ tienen parte real negativa, entonces el punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$ de $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$ es asintóticamente estable
- Si al menos uno de los valores propios de la matriz Jacobiana $Df(\mathbf{x}^*)$ tiene parte real positiva, entonces el punto de equilibrio $\mathbf{x}^*$ de $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$ es inestable

Se debe tener cuidado al aplicar el método indirecto de Lyapunov, ya que no dice nada acerca del comportamiento de $\mathbf{x}^*$ si tiene asociado un valor propio con parte real igual a 0. Por tanto, el resultado es válido únicamente para los puntos de equilibrio hiperbólicos [153]. Luego, el teorema formulado por Grobman en 1959 y un año después por Hartman garantiza que el comportamiento alrededor de un punto de equilibrio hiperbólico en el sistema linealizado es equivalente al comportamiento en el sistema no lineal:

Teorema 3. (*Grobman-Hartman*) Si $\mathbf{x}^*$ es un punto de equilibrio hiperbólico de $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$, entonces existe una vecindad de $\mathbf{x}^*$ en la cual f es topológicamente equivalente al campo vectorial lineal $\dot{\mathbf{x}} = Df(\mathbf{x}^*)\mathbf{x}$.

Por otro lado, el método directo de Lyapunov, a diferencia del método indirecto, se puede aplicar tanto a puntos hiperbólicos como no hiperbólicos. De manera general, consiste en construir una función definida o semidefinida positiva, cuya derivada a lo largo de las trayectorias sea definida o semidefinida negativa. Finalmente, a partir de la construcción de esta función se pueden clasificar los puntos de equilibrio en estable, inestable y asintóticamente estables.

Sin pérdida de generalidad se supone $\mathbf{x}^* = 0$, de no ser así, se define la transformación $\mathbf{y} = \mathbf{x} - \mathbf{x}^*$ y se trabaja con el sistema de ecuaciones $\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{g}(\mathbf{y})$, donde $\mathbf{g}(\mathbf{y}) = \mathbf{f}(\mathbf{y} + \mathbf{x}^*)$ tiene un punto de equilibrio en el origen.

Definición 5. Sea $V : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ una función continuamente diferenciable tal que $\mathbf{x}^* = 0 \in D$. V es *definida positiva* sobre D si: (i) $V(\mathbf{x}^*) = 0$

(ii) $V(\mathbf{x}) > 0, \mathbf{x} \neq \mathbf{x}^* \in D$

Definición 6. La *derivada orbital* de V a lo largo de las trayectorias del sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ se denota $\dot{V}(\mathbf{x})$ y está dada por

$$\begin{aligned} \dot{V}(\mathbf{x}) &= \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} \dot{x}_i = \sum_{i=1}^n \frac{\partial V}{\partial x_i} f_i(\mathbf{x}) \\ &= \left[\frac{\partial V}{\partial x_1}, \frac{\partial V}{\partial x_2}, \dots, \frac{\partial V}{\partial x_n} \right] \cdot \begin{bmatrix} f_1(x) \\ f_2(x) \\ \vdots \\ f_n(x) \end{bmatrix} \\ &= \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) \end{aligned} \tag{6}$$

donde $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$ y $f(\mathbf{x}) = (f_1(\mathbf{x}), f_2(\mathbf{x}), \dots, f_n(\mathbf{x})) \in C^1(\mathbb{R}^n)$.

Teorema 4. (*Método directo de Lyapunov*) Sea $\mathbf{x}^* = 0$ un punto de equilibrio para el sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$. Sea $V : D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ una función continuamente diferenciable sobre una vecindad D de $\mathbf{x}^* = 0$ tal que

$$V(0) = 0, \text{ y } V(\mathbf{x}) > 0 \text{ para todo } \mathbf{x} \in D \text{ con } \mathbf{x} \neq 0 \quad (7)$$

$$\dot{V}(\mathbf{x}) \leq 0 \text{ para todo } \mathbf{x} \in D \quad (8)$$

Entonces $\mathbf{x}^* = 0$ es estable. Además, si

$$\dot{V}(\mathbf{x}) < 0 \text{ para todo } \mathbf{x} \in D, \quad (9)$$

entonces, $\mathbf{x}^* = 0$ es asintóticamente estable.

Definición 7. A una función V que cumple las condiciones del teorema anterior se le llama *función de Lyapunov*

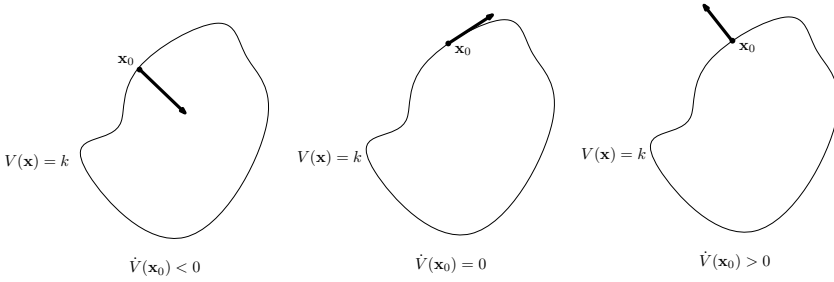
El Teorema 4 se puede interpretar geométricamente. Suponga que se tiene en un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias en el plano, donde la derivada orbital de V está dada por (6). Luego,

$$\dot{V}(\mathbf{x}) = \nabla V(\mathbf{x}) \cdot \mathbf{f}(\mathbf{x}) = \|\nabla V(\mathbf{x})\| \|\mathbf{f}(\mathbf{x})\| \cos \theta \quad (10)$$

si $\dot{V} < 0$, entonces $\theta > \pi/2$, lo cual implica que la órbita que pasa a través de $\mathbf{x}_0$ está cruzando la curva de nivel de afuera hacia adentro. Si $\dot{V} > 0$, entonces la órbita está cruzando de adentro

hacia fuera de la curva de nivel y si $\dot{V} = 0$, entonces la órbita es tangente a la curva de nivel (ver figura 13).

Figura 13: Interpretación geométrica del método directo de Lyapunov



Fuente: Elaboración propia.

Sin embargo, en la práctica a veces únicamente es posible verificar que la función de Lyapunov V es no-negativa, es decir, que V satisface la condición $V \geq 0$. En estos casos, una extensión del Teorema 4 formulada por LaSalle en su trabajo [154] nos permite determinar la estabilidad global de los puntos de equilibrio.

Teorema 5. (*Principio de invariancia de LaSalle*) Considere el sistema $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ donde $\mathbf{x}^*$ es un punto de equilibrio. Suponga que existe una función continuamente diferenciable $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ definida positiva en todo el espacio tal que

$$V(x) \rightarrow \infty \text{ si } \|\mathbf{x}\| \rightarrow \infty$$

y que satisface que $V'(x) \leq 0$ para todo t y todo $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$.

Defina el conjunto invariante

$$S = \{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n \mid V'(\mathbf{x}) = 0\}$$

Si $S = \{\mathbf{x}^\}$, entonces $\mathbf{x}^*$ es globalmente asintóticamente estable.*

Análisis de estabilidad en modelos epidemiológicos

Dentro de los sistemas de ecuaciones diferenciales formulados para simular la transmisión de enfermedades infecciosas, generalmente se presentan dos puntos de equilibrio: el punto de equilibrio libre de la enfermedad y el punto de equilibrio endémico [155–157]. De acuerdo con los valores que tomen los parámetros y el R_0 se puede estar en presencia tanto de puntos hiperbólicos como de puntos no-hiperbólicos.

La dificultad que surge al aplicar el método directo de Lyapunov para determinar el tipo de estabilidad de los puntos de equilibrio es que no da un procedimiento algorítmico para construir dichas funciones. En esta dirección se han hecho algunos avances para suponer cierta forma para las funciones de Lyapunov. Por ejemplo, generalizando la idea de las funciones de energía (potencial+cinética) o suponiendo que la función es una forma cuadrática $x^T Q x$, donde Q es una matriz real simétrica. Sin embargo, regularmente no hay un procedimiento establecido para construir dichas funciones. En particular, para modelos epidemiológicos se han planteado las siguientes funciones, que permiten probar la estabilidad de los puntos de equilibrio:

1. Cuadrática:

$$V(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i=1}^n c_i (x_i - x_i^*)^2.$$

2. Cuadrática compuesta:

$$V(x_1, x_2, \dots, x_n) = c \left[\sum_{i=1}^n (x_i - x_i^*) \right]^2.$$

3. Logarítmica:

$$V(x_1, x_2, \dots, x_n) = \sum_{i=1}^n c_i (x_i - x_i^* - x_i^* \ln \frac{x_i}{x_i^*}).$$

La última de estas funciones fue formulada para probar la estabilidad en modelos tipo depredador-presa [158, 159] y después fue adaptada para modelos epidemiológicos [160, 161].

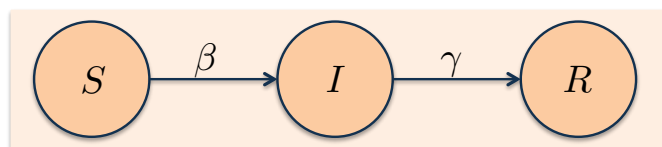
Resultados

En los modelos basados en sistemas de ecuaciones diferenciales ordinarias se asume que las epidemias son procesos determinísticos, es decir, que el comportamiento de las poblaciones está determinado completamente por su historia y por las reglas que describe el modelo [155]. Con el fin de ilustrar las diferentes metodologías descritas en la sección anterior para formular y analizar modelos epidemiológicos presentaremos dos ejemplos.

Ejemplo 1: Formulación del modelo SIR

En el año 1927 Kermack y McKendrick formularon un modelo compartimental basado en ecuaciones diferenciales para explicar la ocurrencia de una epidemia. Este modelo sigue la regla simple de entrada-salida y considera el tamaño de la población constante y acotada. Esta población se divide en tres compartimentos (o grupos): susceptibles (S), infectados (I) y recuperados (R). Dentro del modelo no se considera ni la tasa de muerte ni la de nacimientos. El proceso de transmisión de la enfermedad empieza cuando la población susceptible entra en contacto con un individuo infectado; luego esta tiene una probabilidad β de infectarse. Esta es la tasa a la que decrece la población susceptible y a la que crece la población infectada. Además, la población infectada decrece a una tasa de recuperación (γ) que está asociada a $1/(\text{número días que dura la enfermedad})$. Esta sería la tasa de crecimiento de la población de recuperados. La figura 14 muestra todas estas transiciones:

Figura 14: Modelo SIR. Se muestra un diagrama de flujo que resume las transiciones de un compartimento a otro en el modelo (11).



Fuente: Elaboración propia.

Las ecuaciones que corresponden a esta descripción son las siguientes:

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= -\beta SI \\ \frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I\end{aligned}\tag{11}$$

Análisis cualitativo del modelo SIR

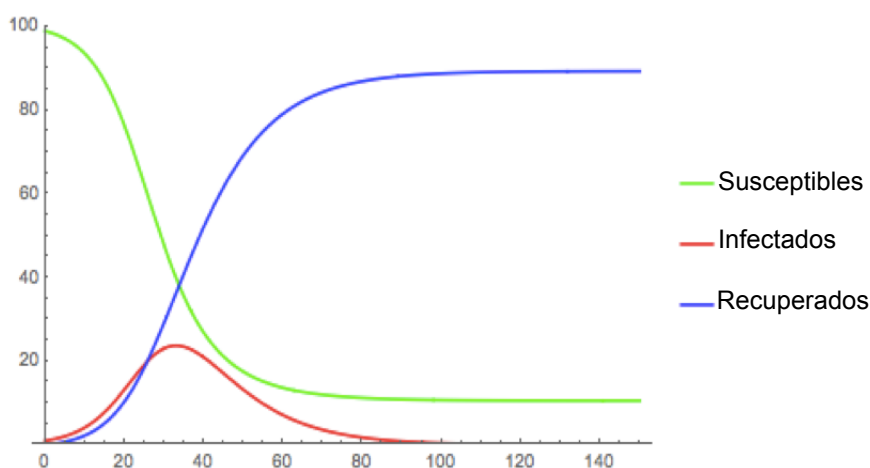
Para determinar, a partir del modelo sir, si efectivamente ocurre o no un brote de la enfermedad que se está modelando, se debe analizar el comportamiento de la ecuación correspondiente al número de infectados. Dentro de este análisis pueden presentarse dos escenarios. El primer escenario ocurre cuando $I = 0$. En este caso no habría infectados y, por tanto, la enfermedad no estaría presente y toda la población sería susceptible. El segundo escenario corresponde a $I > 0$, donde el comportamiento de dI/dt está completamente determinado por el valor que tome la expresión $\beta S - \gamma$, es decir,

$$\begin{aligned}\text{si } I > 0 \text{ y } (\beta S - \gamma) < 0, \text{ entonces } \frac{dI}{dt} &< 0 \\ \text{si } I > 0 \text{ y } (\beta S - \gamma) = 0, \text{ entonces } \frac{dI}{dt} &= 0 \\ \text{si } I > 0 \text{ y } (\beta S - \gamma) > 0, \text{ entonces } \frac{dI}{dt} &> 0.\end{aligned}\tag{12}$$

De la ecuación que corresponde a la población susceptible sabemos que esta no aumenta. En consecuencia, definimos S_0

como la población susceptible inicial. Luego, si $S_0 < \gamma/\beta$, entonces $S(t) < \gamma/\beta$, para cualquier t , así $dI/dt < 0$, luego la enfermedad decrece. De otra manera, cuando $S_0 > \gamma/\beta$, el número de infectados crece hasta alcanzar el máximo valor dado por $S_0 = \gamma/\beta$, y después decrece, es decir, ocurre un brote. En la figura 15 se muestra el comportamiento que siguen las poblaciones de susceptibles, infectados y recuperados al introducir un individuo infectado en una población inicial de 100 individuos susceptibles.

Figura 15: Comportamiento de las poblaciones del modelo SIR



Fuente: Elaboración propia.

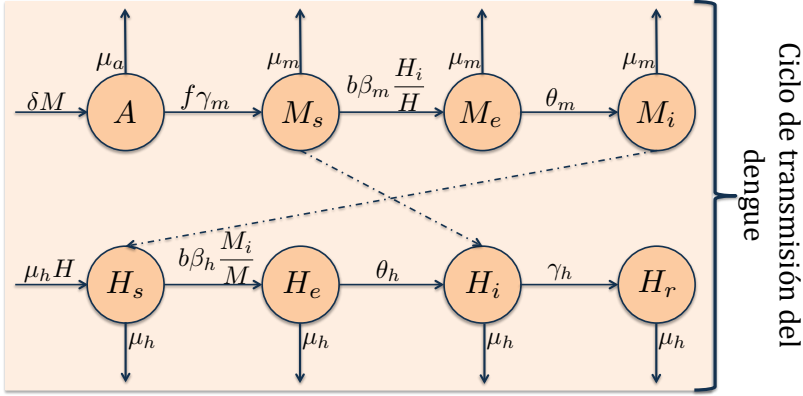
La cantidad $\beta S_0/\gamma$ es el R_0 para el modelo sir. Además, para este modelo el valor del R_0 queda completamente determinado por los valores de los parámetros β , γ y la condición inicial de la población susceptible (S_0).

Ejemplo 2: Formulación de un modelo que simula la transmisión del dengue

Como segundo ejemplo vamos a considerar el modelo que simula la transmisión del dengue para el municipio de Bello (Antioquia) [144]. En él se consideran las dos poblaciones involucradas en el ciclo de transmisión del virus, la de mosquitos y la humana. Dentro de la primera se tienen en cuenta cuatro compartimentos: el primero corresponde a la fase acuática (A) en la que se desarrollan el vector, las larvas y las pupas. Los otros tres compartimentos corresponden a la población adulta de hembras del mosquito dividida en susceptibles (M_s), expuestas (M_e) e infecciosas (M_i). Respecto a la población humana, hay cuatro compartimentos que corresponden a la población susceptible (H_s), expuesta (H_e), infecciosa (H_i) y recuperada (H_r). El modelo toma en cuenta la población humana constante, que no sufre ningún cambio significativo en el lapso en el que ocurre una epidemia de este tipo, mientras que a la población de mosquitos se le permitió variar con el tiempo. Es importante mencionar que estas poblaciones siempre son cantidades positivas, además de que su crecimiento está limitado por los recursos del ambiente, lo que hace que siempre estén en regiones acotadas. En el modelo, A aumenta a una tasa $\delta(1 - A/C)$, donde δ es la tasa de oviposición intrínseca per cápita y C es la capacidad de carga del ambiente. Esta fase disminuye de acuerdo con la tasa de transición de A a la fase adulta (γ_m) y la tasa de mortalidad de la misma (μ_a).

La transmisión del dengue comienza cuando una hembra susceptible de *Ae. aegypti* se alimenta de la sangre de un humano infeccioso, convirtiéndose así en un mosquito expuesto con una tasa de transmisión $b\beta_m H_i/H$ que depende de (a) la tasa de picadura de los mosquitos (b), que es el número promedio de picaduras por mosquito por unidad tiempo, (b) la probabilidad de que un mosquito se infecte después de picar a un humano con dengue (β_m), y (c) la proporción de humanos infectados (H_i/H). El mosquito expuesto se vuelve infeccioso cuando completa el período de incubación extrínseco, que ocurre a una velocidad θ_m . De manera análoga, los humanos susceptibles pasan al compartimento de humanos expuestos a una velocidad $b\beta_h M_i/M$, donde β_h es la probabilidad de que un humano se infecte después de haber sido picado por un mosquito infectado con dengue. Una vez se completa el período de incubación intrínseco, el humano expuesto se convierte en infeccioso a una tasa θ_h . Finalmente, los humanos infecciosos se recuperan a una velocidad γ_h . La figura 16 muestra todas las transiciones descritas en el párrafo anterior.

Figura 16: Modelo de transmisión del dengue. Se muestra un diagrama de flujo que resume las transiciones de un compartimento a otro en el modelo (13).



Fuente: Elaboración propia.

Las ecuaciones que describen este comportamiento son las siguientes:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA}{dt} &= \delta \left(1 - \frac{A}{C}\right) M - (\gamma_m + \mu_a)A \\
 \frac{dM_s}{dt} &= f\gamma_m A - b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - \mu_m M_s \\
 \frac{dM_e}{dt} &= b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - (\theta_m + \mu_m)M_e \\
 \frac{dM_i}{dt} &= \theta_m M_e - \mu_m M_i \\
 \frac{dH_s}{dt} &= \mu_h H - b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - \mu_h H_s \\
 \frac{dH_e}{dt} &= b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - (\theta_h + \mu_h)H_e \\
 \frac{dH_i}{dt} &= \theta_h H_e - (\gamma_h + \mu_h)H_i \\
 \frac{dH_r}{dt} &= \gamma_h H_i - \mu_h H_r
 \end{aligned} \tag{13}$$

Cálculo de los rangos para algunos parámetros del modelo

Para el caso de estudio del municipio de Bello, dado que se tienen datos de laboratorio, es posible definir los rangos iniciales para los parámetros que simulan la velocidad de transición de A a la fase adulta (γ_m), la tasa de transición de un mosquito expuesto a infeccioso (θ_m), la tasa de transición de un humano expuesto a infeccioso (θ_h) y la tasa de recuperación en humanos (γ_h). De esta manera, para el modelo se tiene que:

- La γ_m se define como:

$$\gamma_m = \frac{1}{\text{duración en la fase acuática}}$$

- La θ_m se define como:

$$\theta_m = \frac{1}{\text{duración del período de incubación extrínseco}}$$

- La θ_h se define como:

$$\theta_h = \frac{1}{\text{duración del período de incubación intrínseco}}$$

- La γ_h puede interpretarse como la tasa de transición de humanos infecciosos a recuperados. De esta manera, se puede definir como:

$$\gamma_h = \frac{1}{\text{tiempo de duración de un humano estando infectado}}$$

Por otro lado, siguiendo la metodología presentada en la sección anterior, fue posible calcular los rangos iniciales para los

parámetros que simulan la mortalidad del vector en A (μ_a), la mortalidad en mosquitos adultos (μ_m) y la mortalidad en la población humana (μ_h). Para el caso de esta última, se consideró la información estimada por el dane para la población urbana del municipio de Bello al comienzo (403.235) y al final (412.309) del año 2010.

Otros parámetros como la capacidad de carga (C), la tasa de oviposición intrínseca (δ), la tasa de picadura (b), la fracción de hembras que resultan de todos los huevos (f), las probabilidades de transmisión de humanos a mosquitos y viceversa (β_m y β_h , respectivamente) fueron calculados a partir de resultados experimentales y la información disponible de la zona de estudio [144]. La tabla siguiente resume los rangos de los parámetros para el modelo.

Tabla 15: Parámetros usados en el modelo (13), significado biológico y rangos de valores

Param.	Significado	V. / día	V. / semana
b	Tasa de picadura	[0, 1]	[0, 4]
δ	Tasa de oviposición per cápita	[8, 24]	[55, 165]
γ_m	Tasa de transición de la fase acuática a la adulta	[0.12, 0.2]	[0.84, 1.4]
μ_a	Tasa de mortalidad en la fase acuática	[0.001, 0.5]	[0.007, 0.3]
μ_m	Tasa de mortalidad en la fase adulta	[0.008, 0.03]	[0.06, 0.20]
f	Fracción de hembras que resultan de todos los huevos	[0.42, 0.55]	[0.42, 0.55]
C	Capacidad de carga del ambiente	[6400, 95000]	[6400, 95000]
μ_h	Tasa de nacimiento y mortalidad en la población humana	0.00006	0.0004
β_h	Probabilidad de transmisión de mosquito a humano	[0, 1]	[0, 1]
β_m	Probabilidad de transmisión de humano a mosquito	[0, 1]	[0, 1]
θ_m	Tasa de transición de mosquitos expuestos a infecciosos	[0.08, 0.13]	[0.58, 0.88]
θ_h	Tasa de transición de humanos expuestos a infecciosos	[0.1, 0.25]	[0.7, 1.75]
γ_h	Tasa de recuperación en la población humana	[0.07, 0.25]	[0.5, 1.75]

Fuente: Elaboración propia

Análisis cualitativo del modelo

Para calcular el R_0 del modelo (13) lo primero que necesitó calcularse fue el punto de equilibrio libre de la enfermedad. Para esto debimos resolver el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \delta \left(1 - \frac{A}{C}\right) M - (\gamma_m + \mu_a) A &= 0 \\
 f\gamma_m A - b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - \mu_m M_s &= 0 \\
 b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - (\theta_m + \mu_m) M_e &= 0 \\
 \theta_m M_e - \mu_m M_i &= 0 \\
 \mu_h H - b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - \mu_h H_s &= 0 \\
 b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - (\theta_h + \mu_h) H_e &= 0 \\
 \theta_h H_e - (\gamma_h + \mu_h) H_i &= 0
 \end{aligned} \tag{14}$$

La ecuación que corresponde a los humanos recuperados se puede omitir debido a que la población humana es constante ($H = H_s + H_e + H_i + H_r$). Luego, esta ecuación se puede expresar como una combinación de las ecuaciones que corresponden a los humanos susceptibles, expuestos e infectados. Por otro lado, a partir del sistema (14) se observa que la dinámica de la población de vectores está dada por el subsistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA}{dt} &= \delta \left(1 - \frac{A}{C}\right) M - (\gamma_m + \mu_a) A \\
 \frac{dM}{dt} &= f\gamma_m A - \mu_m M
 \end{aligned} \tag{15}$$

Este tiene como soluciones el punto trivial en el que no hay presencia del vector $P_0 = (0, 0)$, es decir, $A = 0$ y $M = 0$, y el punto en presencia de la población de vectores $P_1 = (A^*, M^*)$, donde $A^* = C \left(1 - \frac{1}{R_M}\right)$, $M^* = \frac{f\gamma_m}{\mu_a} A^*$ y $R_M = \frac{\delta f\gamma_m}{\mu_m(\gamma_m + \mu_a)}$. Desde el punto de vista biológico, esta cantidad se puede interpretar como el número promedio de hembras producidas por una hembra durante su tiempo de vida.

Luego, reemplazando estas expresiones en el sistema (14) tenemos que el punto de equilibrio libre de la enfermedad en presencia de la población de vectores para el sistema (13) es $(A_0, M_0, 0, 0, H_0, 0, 0, 0)$, donde $H_{s_0} = H$.

El subsistema en el que se producen nuevos infectados en cada población del modelo (13) sería:

$$\begin{aligned}\frac{dM_e}{dt} &= b\beta_m \frac{H_i}{H} M_s - (\theta_m + \mu_m) M_e \\ \frac{dM_i}{dt} &= \theta_m M_e - \mu_m M_i \\ \frac{dH_e}{dt} &= b\beta_h \frac{M_i}{M} H_s - (\theta_h + \mu_h) H_e \\ \frac{dH_i}{dt} &= \theta_h H_e - (\gamma_h + \mu_h) H_i\end{aligned}\tag{16}$$

La linealización de este subsistema alrededor del punto de equilibrio libre de la enfermedad está dado por la matriz jacobiana evaluada en este punto:

$$\mathbf{J} = \begin{pmatrix} -(\theta_m + \mu_m) & 0 & 0 & b\beta_m \frac{M_0}{H} \\ \theta_m & -\mu_m & 0 & 0 \\ 0 & b\beta_h \frac{H}{M} & -(\theta_h + \mu_h) & 0 \\ 0 & 0 & \theta_h & -(\gamma_h + \mu_h) \end{pmatrix}$$

donde la matriz de infección es

$$T = \begin{pmatrix} 0 & 0 & 0 & b\beta_m \frac{M_0}{H} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & b\beta_h \frac{H}{M} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

y la matriz de transición es

$$\Sigma = \begin{pmatrix} -(\theta_m + \mu_m) & 0 & 0 & 0 \\ \theta_m & -\mu_m & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -(\theta_h + \mu_h) & 0 \\ 0 & 0 & \theta_h & -(\gamma_h + \mu_h) \end{pmatrix}$$

Finalmente, para este modelo la matriz de la siguiente generación está dada por

$$K = \begin{pmatrix} 0 & 0 & \frac{b\beta_m \theta_h}{(\theta_h + \mu_h)(\gamma_h + \mu_h)} \frac{M_0}{H} & \frac{b\beta_m}{(\gamma_h + \mu_h)} \frac{M_0}{H} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ \frac{b\beta_h \theta_m H}{\mu_m(\theta_m + \mu_m)} & \frac{b\beta_h H}{\mu_m M} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}$$

y el R_0 sería

$$R_0 = \sqrt{\frac{b^2 \beta_m \beta_h \theta_m \theta_h}{\mu_m (\theta_m + \mu_m) (\theta_h + \mu_h) (\gamma_h + \mu_h)}} \quad (17)$$

donde $H_{s_0} = H$ and $M_0 = M$. Esta expresión es el promedio geométrico del número de infectados secundarios que se presenta en cada subpoblación.

Ejemplo de análisis de estabilidad

Para ilustrar cómo se realiza el análisis de estabilidad aplicando la teoría introducida en este capítulo, consideraremos el sistema (15) que simula la dinámica de la población de vectores. Recordemos que este sistema tiene dos puntos de equilibrio: $P_0 = (0, 0)$, en el cual no hay presencia de la población de vectores, y el punto $P_1 = (A^*, M^*)$, donde

$$A^* = C \left(1 - \frac{1}{R_M} \right) \quad \text{y} \quad M^* = \frac{f \gamma_m}{\mu_m} A^*$$

$$\text{con } R_M = \frac{f \delta \gamma_m}{\mu_m (\gamma_m + \mu_a)}$$

La estabilidad local del sistema (15) está dada por los valores propios de la matriz jacobiana J alrededor de cada punto de equilibrio. Para esto se deben encontrar las raíces de la ecuación característica $p(\lambda) = \det(J - \lambda I)$. Para el sistema (15) la matriz jacobiana antes de ser evaluada en cada punto de equilibrio está dada por:

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{\delta M}{C} - (\gamma_m + \mu_a) & \delta - \delta \frac{A}{C} \\ f\gamma_m & -\mu_m \end{pmatrix} \quad (18)$$

La ecuación característica que corresponde al punto de equilibrio P_0 es $p_0(\lambda) = \lambda^2 + a_1\lambda + a_0$, donde

$$\begin{aligned} a_1 &= (\gamma_m + \mu_a) + \mu_m \\ a_0 &= (\gamma_m + \mu_a)\mu_m(1 - R_M) \end{aligned} \quad (19)$$

Así, el punto de equilibrio P_0 es localmente asintóticamente estable si la parte real de cada valor propio es negativa. Verificar que se cumple esta condición es equivalente a demostrar que los coeficientes de p_0 satisfacen el criterio de Routh-Hurwitz (Teorema 1) para $k = 2$, es decir, que $a_1 > 0$ y que $a_0 > 0$. Se sigue inmediatamente de (19) que $a_0, a_1 > 0$ siempre que $R_M < 1$. Por lo tanto, el equilibrio P_0 es localmente asintóticamente estable si $R_M < 1$. Cuando $R_M > 1$, $a_0 < 0$, lo cual implica que P_0 es inestable.

Se probará la estabilidad global del punto P_0 para $R_M < 1$ a través de la formulación de la función de Lyapunov $\mathcal{V}_0 : R_+^2 \rightarrow R$ dada por

$$\mathcal{V}_0 := A + \frac{\gamma_m + \mu_a}{f\gamma_m} M$$

donde la derivada orbital es

$$\dot{\mathcal{V}}_0 := - \left[\frac{\delta A}{C} + \frac{(\gamma_m + \mu_a)\mu_m}{f\gamma_m} (1 - R_M) \right] M \quad (20)$$

El teorema de Lyapunov-LaSalle [162] establece que para $\mathcal{V}_0 > 0$, si $\dot{\mathcal{V}}_0 \leq 0$, entonces el punto de equilibrio P_0 es globalmente estable. De la ecuación (20) se tiene que $\dot{\mathcal{V}}_0 < 0$ para $R_M < 1$, mientras que si $R_M = 1$, se cumple que $\dot{\mathcal{V}}_0 = 0$ si $M = 0$ o $A = 0$. Finalmente, de (15) se observa que el máximo conjunto invariante contenido en $\dot{\mathcal{V}}_0 = 0$ es el punto de equilibrio P_0 . Por lo tanto, este punto de equilibrio es globalmente asintóticamente estable cuando $R_M \leq 1$.

Por otro lado, cuando $R_M > 1$, entonces el punto de equilibrio P_1 se encuentra en la región de interés biológico. La ecuación característica asociada a este punto de equilibrio es $p_1(\lambda) = \lambda^2 + b_1\lambda + b_0$, donde

$$b_1 = \left[\frac{f\delta\gamma_m}{\mu_m} \left(1 - \frac{1}{R_M} \right) + (\gamma_m + \mu_a) + \mu_m \right]$$

$$b_0 = (\gamma_m + \mu_a)\mu_m(R_M - 1)$$

Luego, el punto de equilibrio P_1 es localmente asintóticamente estable si la parte real de cada valor propio es negativa. Verificar que se cumple esta condición es equivalente a demostrar que los coeficientes de p_1 satisfacen el criterio de Routh-Hurwitz (Teorema 1) cuando $k = 2$, es decir que $b_1 > 0$ y $b_0 > 0$ cuando $R_M > 1$. Así, el punto P_1 es localmente asintóticamente estable cuando $R_M > 1$ e inestable en otro caso.

Ahora, para probar la estabilidad global de P_1 consideramos la función de Lyapunov $\mathcal{V}_1 : R_+^2 \rightarrow R$, dada por

$$\mathcal{V}_1 := \left(A - A^* - \ln \frac{A}{A^*} \right) + \frac{\delta}{f\gamma_m} \left(1 - \frac{A^*}{C} \right) \frac{M^*}{A^*} \left(M - M^* - \ln \frac{M}{M^*} \right)$$

En equilibrio, el sistema dado por (15) cumple las siguientes relaciones:

$$\begin{aligned} (\gamma_m + \mu_a) &= \delta \left(1 - \frac{A^*}{C} \right) \frac{M^*}{A^*} \\ \mu_m &= f\gamma_m \frac{M^*}{A^*} \end{aligned}$$

Mediante la sustitución de estas expresiones y algunas simplificaciones, podemos expresar la derivada orbital de la siguiente manera:

$$\dot{\mathcal{V}}_1 := \delta \left(1 - \frac{A^*}{C} \right) M^* \left[2 - \frac{A}{A^*} \frac{M^*}{M} - \frac{M}{M^*} + \frac{M}{M^*} \frac{C - A}{C - A^*} \left(1 - \frac{A^*}{A} \right) \right]$$

Sumando y restando la expresión $\frac{A^*}{A} \frac{M}{M^*}$ a la ecuación anterior y después de algunas simplificaciones, se tiene que

$$\dot{\mathcal{V}}_1 := \delta \left(1 - \frac{A^*}{C} \right) M^* \left[\left(2 - \frac{A}{A^*} \frac{M^*}{M} - \frac{A^*}{A} \frac{M}{M^*} \right) - \frac{M}{M^*} \frac{(A - A^*)^2}{A(C - A^*)} \right] \quad (21)$$

El último término dentro de los corchetes en (21) es negativo, pues $A^* < C$. Ahora, definiendo $x_1 = \frac{A}{A^*}$ y $x_2 = \frac{M}{M^*}$ nos permite definir la siguiente función:

$$f(x_1, x_2) = 2 - \frac{x_1}{x_2} - \frac{x_2}{x_1}$$

Como la media geométrica es menor o igual a la media aritmética, se sigue que $f(x_1, x_2) \leq 0$ para x_1 y x_2 . Además, $f(x_1, x_2) = 0$ solo cuando $x_1 = x_2 = 1$. Luego, se sigue que $\dot{V}_1 \leq 0$ y $\dot{V}_1 = 0$ si y solo si $A = A^*$ and $M = M^*$. Esto implica que todas las trayectorias con condiciones iniciales mayores que 0 se aproximan a P_1 cuando $t \rightarrow \infty$, lo cual demuestra la estabilidad global de P_1 .

Conclusiones

Los modelos basados en ecuaciones diferenciales ordinarias que simulan la transmisión de enfermedades infecciosas son una herramienta importante para entender y determinar los factores más relevantes dentro del proceso de transmisión. Sin embargo, es importante antes de modelar un fenómeno tener en cuenta la información que hay disponible y las preguntas que se quieren responder con ayuda del modelo. Por ejemplo, para enfermedades como la gonorrea, la sífilis o el resfriado común, puede resultar más apropiado formular modelos tipo SIS (susceptible-infectado-susceptible), donde los individuos no adquieren inmunidad permanente a la enfermedad, mientras que para enfermedades como las paperas o el sarampión, en las que una vez el individuo se recupera no vuelve a ser susceptible, un modelo tipo SIR resulta más apropiado. Para el caso particular de las enfermedades transmitidas por vectores, como el dengue, puede resultar más adecuado considerar las dos poblaciones involucradas en el proceso de transmisión [157]. Si bien es posible formular un modelo sir que simule la transmisión del virus dengue, en

esta formulación los valores que toman los parámetros usados en el modelo para ajustarse a los casos reportados podrían no tener ningún significado biológico. Es importante resaltar que la dificultad que surge al ajustar estos modelos no proviene desde el punto de vista matemático, sino desde el significado y la interpretación que se pueda dar a los valores de los parámetros encontrados en este ajuste (ver capítulo 5).

Adicionalmente, para este tipo de modelos siempre es posible calcular el R_0 , el cual es un valor umbral que ayuda a determinar si la enfermedad se establecerá o no en cierta población bajo ciertas condiciones. La metodología presentada aquí (matriz de la siguiente generación) para calcular este umbral es la más usada y fácil de aplicar a modelos de altas dimensiones. Sin embargo, el valor que se obtiene a través de esta estrategia es el promedio geométrico del número de infectados secundarios que se presenta en cada subpoblación. Es importante mencionar que una de las desventajas de trabajar con los valores promedios es la alta sensibilidad de esta medida a valores extremos (ver [163]).

Finalmente, debido a que no es posible determinar de manera analítica la solución de los modelos presentados en este capítulo, es necesario llevar a cabo un análisis cualitativo de los mismos. Para los modelos epidemiológicos, este análisis tiene como punto de partida el cálculo del R_0 , y los puntos de equilibrio, para enseguida evaluar el comportamiento que tendrán las soluciones alrededor de cada punto. Este análisis se conoce como análisis de estabilidad y nos permite entender el comporta-

miento de la transmisión y evolución de la enfermedad a medida que el tiempo transcurre, teniendo en cuenta las características propias de cada fenómeno que se está estudiando. Además, a partir de este análisis es posible determinar cuáles son los parámetros más sensibles del modelo y definir posibles estrategias de control para frenar la transmisión del virus.

Capítulo 5

Estimación de parámetros y control

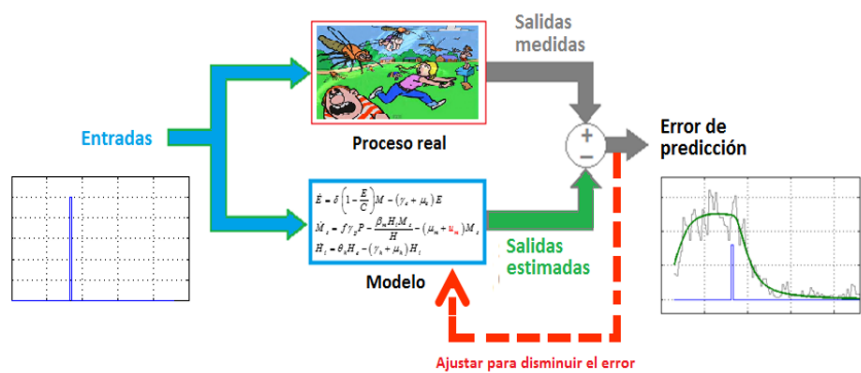
DOI:10.17230/978-958-720-986-0ch5

*Carlos M. Vélez S., Alexandra Cataño-López y
Daniel Rojas Díaz*

Introducción

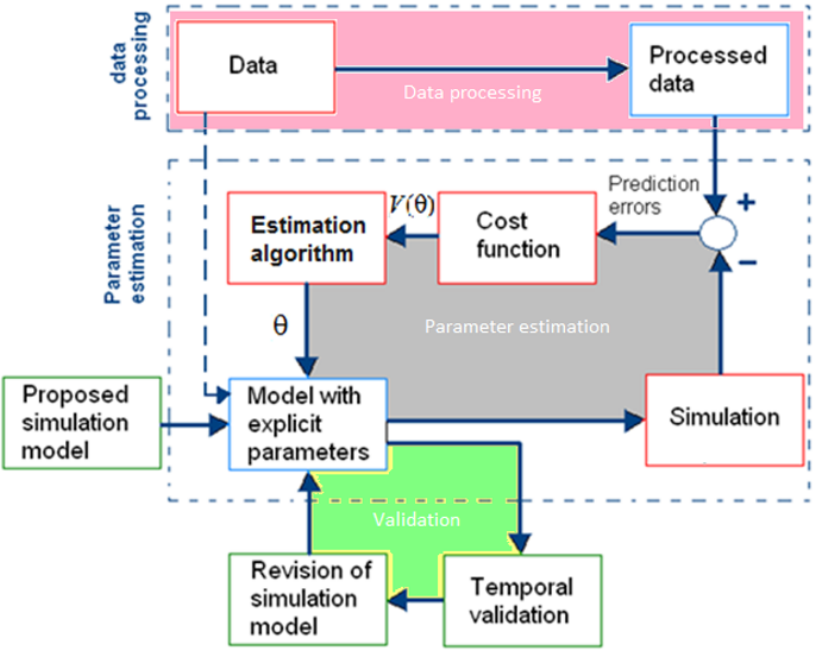
La estimación de parámetros es el proceso de obtención de los valores nominales de parámetros de un modelo matemático a partir de datos experimentales de las entradas y salidas (ver figuras 17 y 18).

Figura 17: Idea general del proceso de estimación de parámetros con un modelo dado y un conjunto de datos experimentales.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 18: Procedimiento para la estimación de parámetros considerando todas las etapas: recolección de datos, propuesta del modelo, simulación, selección del método de optimización y criterio de estimación, validación.



Fuente: Elaboración propia.

Adicionalmente, si no se conoce la estructura del modelo matemático, entonces se habla de identificación de sistemas dinámicos, siendo el problema inverso a la simulación matemática. La estimación y simulación en sistemas dinámicos es ampliamente aplicada a diferentes fenómenos físicos, químicos y biológicos. En este último caso, se encuentran aplicaciones a la transmisión de diferentes enfermedades infecciosas como dengue, zika y fiebre amarilla.

En este capítulo se aborda el problema de estimación de parámetros de un modelo matemático de infección del dengue por vectores (mosquitos), buscando obtener unos parámetros del modelo que describan la dinámica de infección de los humanos y que tengan significado biológico. Se utilizan datos del municipio de Bello en el departamento de Antioquia en Colombia, en varios años endémicos y epidémicos. Dado que se cuenta con una sola variable medible (salida) correspondiente al número de humanos infectados en cada instante del tiempo $H_i(t)$, la obtención de diferentes conjuntos de parámetros (mínimos locales) para un valor dado de la función de coste es posible, por lo que se utilizan los rangos biológicos obtenidos en laboratorio para acotar el conjunto solución. Además, no se cuenta con la opción de manipular alguna entrada del sistema de manera que se puedan obtener conjuntos de datos informativos [164], ya que se tiene un registro de datos de varios años donde se han aplicado ciertas acciones de control (químico por fumigación, en este trabajo) generalmente desconocidas o poco precisas. Sin embargo, se pueden incluir en el modelo acciones de control en forma de pulsos que se pueden estimar y que, conocidas, permiten considerar los datos experimentales como un experimento con una señal de entrada establecida y, si se tienen diferentes pulsos en varios años, la variable puede ser entendida como informativa (persistentemente excitada). La variable de fumigación se modela en forma de un pulso con tres valores asociados (tiempo inicial de aplicación, duración o efecto residual e intensidad). Para dar más

sentido a los resultados, el análisis se realiza teniendo en cuenta los rangos de incertidumbre de los parámetros tanto del modelo como de las entradas de fumigación, por cuanto que existen muchas fuentes de incertidumbre (subregistro o sobrerregistro) de pacientes, falsos positivos, falsos negativos, registro de pacientes que no corresponden a la región de estudio, pacientes que no indican su lugar correcto de residencia, aislamientos naturales o artificiales de propagación de la enfermedad en la región, entre otros.

Con base en el problema planteado en el párrafo anterior, en este capítulo se aplican varios métodos que apuntan a los siguientes objetivos: a) dado un modelo conocido en la literatura científica [165], revisar su estructura y realizar ajustes para un mejor modelado de las condiciones conocidas, tales como que la picadura solo la realizan los mosquitos hembra, la mortalidad de los mosquitos infecciosos y expuestos al virus del dengue es mayor que la mortalidad de los mosquitos libres del virus, y la fumigación se aplica en momentos concretos con diferente intensidad y duración; b) estimar los parámetros a partir de sus rangos biológicos (facilitando los cálculos y descartando soluciones no viables al problema de optimización inherente a la estimación matemática) y modelando el cambio de la tasa de mortalidad por medio de una entrada tipo pulso (con una media que corresponde al valor obtenido en el laboratorio y un incremento dado por una acción de fumigación); c) obtener intervalos de confianza de los parámetros, de manera que el análisis tenga sentido a pesar

de las incertidumbres mencionadas; d) con base en el modelo, analizar estrategias de control de la propagación de la enfermedad a partir de la simulación; e) ilustrar los cálculos detalladamente con la aplicación de un entorno de programación basado en Matlab.

Para empezar, es importante resaltar que los parámetros a estimar de los modelos matemáticos deben ser identificables [164], en el sentido de que sus parámetros pueden ser obtenidos única y directamente de los datos experimentales y con una estructura del modelo correcta (ver figura 18). Aunque existen pruebas de identificabilidad complejas, hay criterios que a simple vista descartan ciertos parámetros, como es el caso del modelo [166] en el cual los parámetros k y b están multiplicados por valores que no permiten su estimación directa. En general, la estimación de parámetros depende de las condiciones del sistema real, de la estructura que se seleccione del modelo, del método utilizado para el cálculo de los parámetros y de las condiciones experimentales, en especial del número de datos experimentales y de la variación de la señal de entrada (grado de excitación persistente). Por lo tanto, si se selecciona un modelo de orden pequeño se obtendrán valores de los parámetros muy diferentes de los esperados, por cuanto se debe compensar con valores de los parámetros lo que falta de variables (variables de estado explicativas). Si el modelo, por el contrario, es de un orden muy grande, el ajuste a los datos experimentales es más fácil, pero se pueden obtener muchos conjuntos solución.

Para el modelado matemático de la infección del dengue se han propuesto diversos modelos, cada uno de los cuales tiene en cuenta consideraciones diversas. Una introducción histórica al modelado de enfermedades de transmisión se puede revisar en la literatura existente [167]. Por otro lado, hay modelos más complejos, como el de [168], el cual es base de este estudio con sus 10 variables de estado. Ese modelo considera explícitamente que la población de humanos es constante (suposición aceptable en un lapso de unos pocos meses o años), mientras que la población de mosquitos no lo es. A diferencia de ese modelo, el presentado en este capítulo incluye el parámetro f que representa la proporción de mosquitos hembra, las cuales propagan el virus; dicho parámetro es completamente identificable y su valor (cercano a 0,5) debe ayudar a dar confianza a los otros parámetros estimados. También se introduce el parámetro α , el cual representa el incremento o decremento de la tasa de mortalidad de los mosquitos infectados por el virus del dengue (en laboratorio se determinó que esa mortalidad es mayor y, por lo tanto, $\alpha \geq 1$). La condición inicial de los humanos susceptibles (H_s) igualmente aporta a la confiabilidad del modelo, dado que un valor muy pequeño o que supere la población de Bello es un indicio de que la estimación no es correcta; lo normal es esperar un valor cercano y menor al censo poblacional del municipio, dado que no toda la población es susceptible (puede haber grupos muy alejados de los focos de infección).

Existen muchos tipos de modelos que consideran diferentes restricciones y suposiciones de desarrollo y propagación de la enfermedad. Un análisis de los artículos sobre enfermedades de transmisión por mosquitos de 1970 a 2010, en [127] se hace referencia a 325 artículos con modelos, 53 % de ellos entre 2005 y 2010, de los cuales 77 se relacionan con el dengue. Esta información es fundamental para entender las diferentes formas de abordar el problema de modelado de la transmisión de enfermedades con mosquitos. Otro texto como [128] complementa ese diagnóstico y se concentra solo en el dengue. En temas de control [128] se identifica en la literatura científica tres acciones principales (fumigación de mosquitos adultos, larvicidas y control mecánico por remoción de contenedores de crías), además de las ventajas de la aplicación periódica de insecticidas en determinados meses. También se afirma que es escasa la investigación en el control teniendo en cuenta los cuatro serotipos del dengue (el modelado de los cuatro serotipos es un tema complejo). En este capítulo se considera solo un comportamiento general de la enfermedad y se aplica un análisis de incertidumbre que permite dar más confianza a las conclusiones, pero es un tema de interés analizar el valor de los parámetros estimados del modelo en función de diferentes escenarios de propagación de la enfermedad, y con un análisis de incertidumbre, de manera que pueda dar indirectamente indicios de ciertas características específicas del entorno (por ejemplo, mayor control mecánico o prevalencia de un serotipo, entre otras). En estos modelos es

necesario incluir todas o algunas de las fases acuáticas (huevos, larvas o pupas) si se desea estimar el efecto del control mecánico (limpieza de criaderos de mosquitos, por ejemplo) en la propagación de la enfermedad. Finalmente, conviene resaltar la importancia de la matemática en ciencias de la vida, pero sin perder de vista sus limitaciones, al menos, en dos casos [169]: a) aplicación de métodos y modelos matemáticos en circunstancias que no cumplen con los requisitos que los soportan y b) obtención de modelos con mucho detalle cuando hay factores poco conocidos.

Con base en lo anterior, este capítulo está dividido en varias secciones que apuntan a los objetivos mencionados. Inicialmente, se presentan los métodos conocidos y nuevos utilizados para obtener los resultados. Los métodos se describen brevemente, se referencian para profundizar en ellos y se explica con más detalles su implementación con Matlab. Luego, en los resultados y la discusión se muestran gráficas y tablas relevantes, y se describen los aspectos más sobresalientes. Por último, se exponen las conclusiones del estudio.

Métodos

En la presente sección se abordará un conjunto de métodos implementados en el análisis de un modelo de transmisión del dengue, el cual es aplicado a una zona de estudio altamente afectada. En primer lugar, se hace referencia a los aspectos experimentales relacionados con la zona, por ejemplo, cómo se obtienen

los datos reales utilizados (casos de dengue por semana) y estrategias de control aplicadas en la zona de estudio. Luego, se describe el modelo matemático junto con sus supuestos y parámetros, incluyendo una entrada tipo pulso que simula el control por fumigación. Posteriormente, se presentan los métodos de estimación de parámetros y de sus correspondientes intervalos de confianza, incluyendo los parámetros de la entrada de tipo pulso. Al final, se describen los métodos de análisis de incertidumbre y sensibilidad que se utilizan para evaluar los intervalos de confianza obtenidos y encontrar los parámetros más significativos dentro del modelo, respectivamente.

Aspectos experimentales: zona de estudio y casos de dengue

De acuerdo con el Área Metropolitana del Valle de Aburrá, Bello (Antioquia) es un municipio localizado a 1.450 msnm y su precipitación media anual es de 153 mm con una temperatura de 21,7°C. Estas condiciones climáticas son las apropiadas para la presencia y proliferación del *Aedes aegypti* y, por consiguiente, de los casos endémicos o epidémicos de dengue [170, 171]. Los datos a estudiar son el número de personas infectadas durante 93 semanas epidemiológicas en Bello, comenzando desde la semana epidemiológica 29 del 2009 y finalizando en la 37 del 2011, donde el brote epidémico ocurrió en los años 2009-2010.

Independientemente de la presencia o ausencia de brotes epidémicos, los casos de dengue en Colombia son recolectados

por los hospitales y reportados semanalmente por el Sistema de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA). Los protocolos para el reporte de casos son preestablecidos con el fin de realizar monitoreos sistemáticos en cada municipio y departamento; esto es aplicado a los casos de dengue clásico y grave que se presentan. Finalmente, dicha información es utilizada para identificar factores de riesgo y realizar acciones de prevención o control [172].

Las acciones de control comúnmente realizadas por las secretarías de salud en Colombia son las jornadas de limpieza de criaderos y las fumigaciones. Para el caso de Bello, y debido al alto número de casos reportados en 2010, la Secretaría de Salud de Bello realizó una fumigación durante la semana epidemiológica 29 de dicho año. El insecticida utilizado en esta intervención fue el malatión. Este es un compuesto organofosforado que tiene un efecto residual de máximo 12 semanas sobre una población de mosquitos adultos [173]. Dicha información sobre el control es de importancia para la separación de efectos exógenos en la estimación de parámetros del modelo, como será explicada en las siguientes secciones.

Modelo matemático y simulación de la infección del dengue

A continuación, se presenta el modelo matemático de propagación del dengue (22), basado en el modelo de [165], con algunos ajustes importantes y con una explicación detallada de los supuestos de aplicación, las variables y los parámetros.

$$\left\{ \begin{array}{l} \dot{E} = \delta \left(1 - \frac{E}{C}\right) M - (\gamma_e + \mu_e) E \\ \dot{L} = \gamma_e E - (\gamma_l + \mu_l + u_l) L \\ \dot{P} = \gamma_l L - (\gamma_p + \mu_p + u_p) P \\ \dot{M}_s = f \gamma_p P - \frac{\beta_m H_i M_s}{H} - (\mu_m + u_m) M_s \\ \dot{M}_e = \frac{\beta_m H_i M_s}{H} - (\theta_m + \alpha \mu_m + u_m) M_e \\ \dot{M}_i = \theta_m M_e - (\alpha \mu_m + u_m) M_i \\ \dot{H}_s = \mu_h H - \frac{\beta_h M_i H_s}{M} - \mu_h H_s - u_v H_s \\ \dot{H}_e = \frac{\beta_h M_i H_s}{M} - (\theta_h + \mu_h) H_e \\ \dot{H}_i = \theta_h H_e - (\gamma_h + \mu_h) H_i \\ \dot{H}_r = \gamma_h H_i - \mu_h H_r + u_v H_s \end{array} \right. \quad (22)$$

En la tabla 16 se definen las variables y parámetros del modelo.

Tabla 16: Definición de variables y parámetros del modelo matemático de propagación del dengue.

Vble	Descripción	Parámetro	Descripción
E	Número de huevos	δ	Tasa de oviposición por mosquito
L	Número de larvas	C	Capacidad total de huevos
P	Número de pupas	γ_e	Tasa de transformación de huevo a larva (indicativo del efecto del control mecánico)
M_s	Número de mosquitos susceptibles de transmitir el virus	μ_e	Tasa de mortalidad de huevos
M_e	Número de mosquitos expuestos (infectados pero no infecciosos)	γ_l	Tasa de transformación de larva a pupa
M_i	Número de mosquitos infecciosos	μ_l	Tasa de mortalidad de larvas
H_s	Número de humanos susceptibles de contraer el virus	γ_p	Tasa de eclosión de pupa a mosquito
H_e	Número de humanos expuestos (infectados pero no infecciosos)	μ_p	Tasa de mortalidad de pupas
H_i	Número de humanos infectados e infecciosos	f	Fracción de hembras que emergen de todos los huevos
H_r	Número de humanos recuperados	β_m	Tasa de contacto efectiva (o coeficiente de transmisión) humano-mosquito
		μ_m	Tasa de mortalidad de mosquitos

Vble	Descripción	Parámetro	Descripción
u_l	Variable (tasa) de control de larvas con larvicidas	α	Proporción de cambio de la tasa de mortalidad de los mosquitos debido a la infección con el virus
u_p	Variable (tasa) de control de pupas con larvicidas	θ_m	Tasa de incubación extrínseca (en el tiempo θ_m^{-1} se vuelve infeccioso)
u_m	Variable (tasa) de control de mosquitos con insecticidas	μ_h	Tasa de mortalidad de humanos
u_v	Variable de control de vacunación (tasa de vacunados por porcentaje de eficacia)	β_h	Tasa de contacto efectiva (o coeficiente de transmisión) mosquito-humano
H	Número total de humanos ($H = H_s + H_e + H_i + H_r$)	θ_h	Tasa de incubación intrínseca (en el tiempo θ_h^{-1} se evidencian los síntomas de la enfermedad)
M	Número total de mosquitos ($M = M_s + M_e + M_i$)	γ_h	Tasa de recuperación en humanos
		A_{ci}	Amplitud del pulso i de control por fumigación
		t_{0ci}	Tiempo inicial del pulso i de control por fumigación
		Δt_{ci}	Ancho del pulso i de control por fumigación

Nota: Definición de 10 variables de estado, 4 variables de entrada, 17 parámetros del sistema y 3 parámetros de la entrada de fumigación, correspondientes al modelo matemático de propagación del dengue en consideración.

Es importante aclarar que cada tasa en el modelo indica la relación entre la variable de salida (variable derivada) y la variable de entrada (variable de cada término) por unidad de tiempo. Por ejemplo, θ_h en el término $\dot{H}_i = \theta_h H_s$ representa la proporción de personas que pasan de un estado expuesto a un estado infectado durante la unidad de tiempo considerada (semanas en este artículo). El parámetro $\lambda_m = \beta_m H_i / H$ en el término $\dot{M}_e = \lambda_m M_s$ es la tasa de transición de mosquitos susceptibles a expuestos (tasa de contacto efectiva per cápita de todos los humanos infecciosos con mosquitos), la cual depende del parámetro β_m (tasa de contacto efectiva o coeficiente de transmisión humano-mosquito)

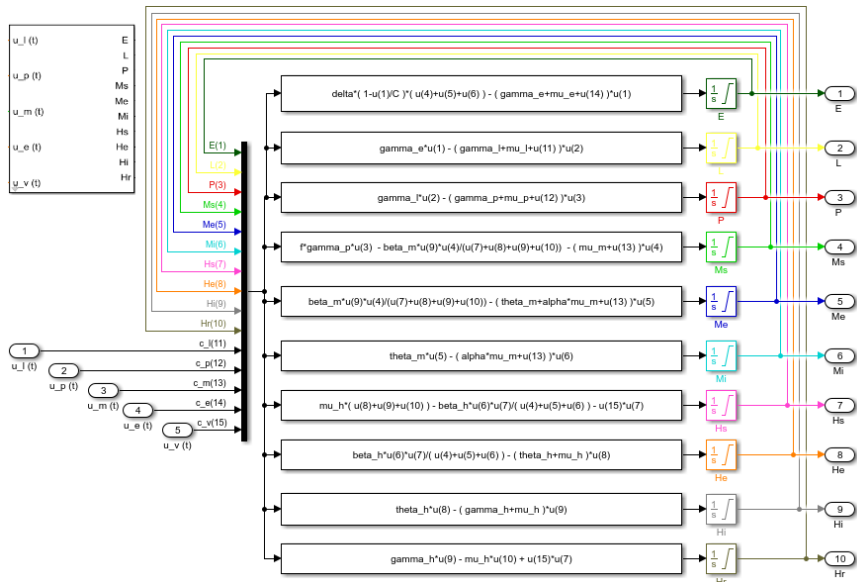
que determina el número de mosquitos por unidad de tiempo que un humano infectado está en capacidad de infectar (depende del número total de picaduras, que en este caso está entre 1 y 4 picaduras, y de la probabilidad de infección), y de H_i/H , la proporción de humanos infectados.

El modelo se basa en las siguientes suposiciones: a) la población total de humanos H es constante ($\dot{H} = \dot{H}_s + \dot{H}_e + \dot{H}_i + \dot{H}_r = 0$), es decir, la tasa de nacimientos y muertes de humanos es igual a μ_h , lo cual es admisible para intervalos cortos de estudio; b) la población total de mosquitos $M = M_s + M_e + M_i$ es variable; c) no se hace una separación entre los distintos serotipos del dengue, es decir, se asume que el modelo representa un promedio del comportamiento de propagación; d) hay una mezcla homogénea o uniforme de la población de infecciosos y susceptibles, por lo que todas las tasas son las mismas en cualquier punto geográfico (esto es equivalente a decir que los parámetros son el promedio de toda la población y el modelo representa el promedio del comportamiento en distintos puntos geográficos); e) no hay transmisión vertical del virus; f) el número de humanos infectados corresponde a los nuevos casos: no se lleva un registro del estado de los anteriores humanos infectados al final de cada semana, por lo que el valor de H_i puede ser menor o mayor a los casos registrados y se decidió tomar los nuevos casos como el valor más probable e incluir los posibles errores en el análisis de incertidumbre (el valor puede ser mayor si hay enfermos remanentes de la semana anterior, pero puede ser menor si un

enfermo reportado al inicio de la semana –que pudo contagiarse la semana anterior– logró recuperarse totalmente).

El modelo (22) se diferencia del modelo de [165] en lo siguiente: a) se incluye el parámetro f correspondiente a la fracción de hembras que emergen de todos los huevos, el cual se incluye en una ecuación que lo convierte en un parámetro identificable y que sirve de parámetro de control, debido a que su valor debe ser cercano a 0,5 [174]; b) se introduce el parámetro α que modela un aumento de la tasa de mortalidad de los mosquitos infectados con el virus y cuyo valor debe ser mayor que 1 si está bien estimado [175]; c) se modela una acción de control por medio de un pulso positivo (fumigación), pero se podrían incluir más pulsos para más acciones de control y pulsos negativos (condiciones favorables para el crecimiento de la población de mosquitos o la disminución de su tasa de mortalidad); d) se trabaja con variables sin escalar con el fin de observar la magnitud de todas las variables involucradas; e) se adiciona la acción de control de vacunación (u_v) para efectos de simulación, también como una entrada tipo pulso, con lo cual se modela la tasa de humanos susceptibles que pasan directamente a la fase de humanos recuperados sin pasar por la fase de exposición o infección en un intervalo determinado de tiempo (se podría incluir una nueva fase de humanos vacunados, pero se considera aquí innecesario). La implementación del modelo en el entorno de Matlab/Simulink se muestra en la figura 19.

Figura 19: Diagrama de simulación del modelo (22), implementado en Matlab/Simulink.



Fuente: Elaboración propia

Estimación de parámetros y cálculo de los intervalos de confianza

La estimación de parámetros de un modelo matemático es el proceso de obtención de valores óptimos generando familias factibles de valores de parámetros y simulando con ellos el modelo, de manera que los resultados producidos se ajusten a los datos experimentales (ver figura 18). Para el presente estudio se utilizan casos reales de humanos infectados con el virus del dengue (H_i) para ajustar la salida del modelo, aplicando los siguientes métodos y herramientas sobre el modelo de dengue: a) el modelo matemático es de tiempo continuo y no lineal, y se implemen-

ta en Matlab/Simulink (ver figura 19); b) se resolvieron las ecuaciones de estado utilizando el método de Dormand-Prince de paso variable implementado en la función `ode45`; c) las ecuaciones se resolvieron utilizando matemática simbólica y el método numérico de paso variable Dormand-Prince implementado en la función `ode45` de Matlab; d) se realizó la estimación de parámetros utilizando el algoritmo `trust-region-reflective` y el criterio de mínimos cuadrados no lineales (Mean Squared Error, MSE, por sus siglas en inglés) con un parámetro y valores de tolerancia funcional iguales a 10^{-7} (se utilizó la herramienta *Simulink Design Optimization* de Matlab); e) se utilizó el *Uncertainty Confidence Interval (GSUA-UCI) Toolbox* de Matlab como herramienta de estimación y obtención de los intervalos de confianza; f) todo se integró en funciones y *scripts* de Matlab para facilitar los cálculos en paralelo en un entorno multiprocesador; g) las características del equipo utilizado para dichas tareas son las siguientes: Linux 4.15.0-58-generic con arquitectura de 64 bits y 8 procesadores Intel(R) Core(TM) i7-4700HQ CPU@ 2.40GHz.

Para la estimación de parámetros del modelo de dengue en Bello, se realizó una serie de estimaciones para un caso: un brote epidémico con entrada durante 93 semanas epidemiológicas. Ya se han hecho pruebas con más entradas tipo pulso (positivos y negativos) para simular múltiples brotes epidémicos consecutivos, pero se mostrarán en otras publicaciones futuras. De esta manera, se estimaron 15 parámetros (2 se dejaron fijos), 8 condiciones iniciales (2 se dejaron fijas) y se estimaron tres paráme-

tros del pulso de control, relacionado con la tasa de mortalidad de mosquitos. Las condiciones iniciales fijas fueron $H_r(0) = 0$, $H_i(0) = 8$, dado que no se consideran humanos recuperados al principio y se sabe que hubo 8 humanos infectados al inicio de la epidemia. Se adicionan restricciones en los límites inferiores y superiores de cada parámetro con base en estudios de laboratorio conocidos y ampliando los rangos en aquellos parámetros cuyo valor podría cambiar en condiciones silvestres reales. Además, se realizaron múltiples estimaciones debido a que algunos parámetros presentaban una tendencia a anclarse en el límite de los rangos de estimación, bloqueando el proceso posterior de estimación, fijando dichos parámetros en un extremo del intervalo y afectando la estimación de los demás parámetros. Dada esta situación, se expandieron los intervalos y se usaron los parámetros nominales obtenidos como puntos iniciales para verificar que los valores fueran iguales o cercanos a los nominales.

El principal problema al estimar los parámetros del modelo es la disponibilidad y confiabilidad de los datos, debido a que solo se tiene un conjunto de datos de salida para ajustar los parámetros, por eso es probable que diferentes conjuntos de parámetros den un ajuste igual de bueno y en estos casos el acotamiento del conjunto solución a partir de información biológica es una buena estrategia. Además, se puede reducir la probabilidad de obtención de varios conjuntos de solución si se realizan diferentes estimaciones y se seleccionan solo aquellas que no se diferencien más de determinado porcentaje del valor de

la función de coste, con el fin de calcular los valores nominales de los parámetros utilizando la mediana estadística, dado que la mediana es una medida robusta de la centralidad de los datos. Calculada la mediana, es posible obtener los intervalos de confianza de los parámetros utilizando la desviación estándar σ_{θ_i} , N estimaciones y la siguiente expresión:

$$\theta_i = \text{mediana}(\theta_i) \pm 1.96 \sqrt{\frac{\pi}{2}} \frac{\sigma_{\theta_i}}{\sqrt{N}} \quad (23)$$

Sin embargo, la expresión anterior puede entregar (y en el presente trabajo entrega) soluciones no factibles al realizar un análisis de incertidumbre, es decir, al simular por el método de Montecarlo modelos con diferentes valores de parámetros incluidos en los intervalos de confianza estimados. Para reducir los conjuntos no factibles de solución se utiliza un método ya descrito [176], cuya idea básica es la siguiente: a) se realizan múltiples estimaciones de parámetros hasta dar con una curva nominal y se estiman los intervalos de confianza con la expresión (23; b) se construyen unos intervalos iniciales promisorios aplicando una simulación de Montecarlo variando un solo parámetro a la vez (método de uno a la vez u OAT, (One-At-a-Time); c) en un proceso iterativo se aplica el método de Montecarlo variando todos los parámetros a la vez, descartando las soluciones no factibles y acotando los intervalos de los parámetros.

Dicho método pretende definir una caja (dada por unos intervalos de confianza) dentro del contorno de confianza que contiene a los parámetros nominales. El contorno de confianza es el

lugar de los valores de los parámetros cuyo ajuste con respecto a los datos reales es bueno (en el sentido de mínimos cuadrados). Así, los intervalos de confianza calculados por este método reciben el nombre de intervalos de la caja del subcontorno de confianza (CSB, por sus siglas en inglés). El método numérico expuesto para calcular los intervalos CSB es muy efectivo y garantiza que el 95 % o más de las soluciones simuladas estén dentro de un rango preestablecido alrededor de una salida nominal [176]. El método se implementó en Matlab en una herramienta de fácil uso y que se puede descargar libremente [177].

Análisis de incertidumbre y sensibilidad

El análisis de incertidumbre determina cómo una incertidumbre en las entradas o parámetros de un modelo se refleja en una incertidumbre en las salidas. El análisis de sensibilidad clasifica los parámetros de los más a los menos sensibles (importantes). Se dice que una solución (decisión o análisis) es sensible si ante un cambio pequeño en el modelo o el entorno la solución cambia radicalmente y pierde, por lo tanto, su sentido; una solución poco sensible se dice que es robusta. El análisis de sensibilidad e incertidumbre se aplica en este trabajo para a) comprobar la robustez de las predicciones del modelo y dar mayor credibilidad a la solución, dado que hay muchas incertidumbres en los datos (humanos infectados): subregistro de pacientes (pacientes que se infectaron y sus síntomas no ameritaron una consulta médica), falsos positivos (casos que no correspondían y fueron re-

gistrados como casos de dengue) o falsos negativos, casos que proceden de otras regiones, pacientes que consultaron en servicios médicos por fuera de la ciudad de estudio (Bellos), otros casos; b) identificar los parámetros más sensibles (importantes) y cuyos valores son más confiables para concluir algo; c) estimar los intervalos de confianza de los parámetros al descartar soluciones no muy cercanas a la solución nominal (ver sección anterior).

El análisis de sensibilidad e incertidumbre puede ser local o global [178]. En el primer caso, el análisis se realiza alrededor de un punto de operación en el espacio de variables de estado y parámetros, es un análisis lineal a partir de un modelo nominal, no considera la interacción entre parámetros y no es aplicable a sistemas altamente no lineales; el método más utilizado en este caso es el método de Morris OAT. De otro lado, el análisis global es un análisis no lineal, considera todos los parámetros a la vez y la interacción entre ellos, y no utiliza un modelo nominal. En este trabajo se realiza un análisis global de sensibilidad e incertidumbre.

Existen diversos métodos globales de sensibilidad e incertidumbre, entre los cuales se encuentran los siguientes:

- Métodos estadísticos de sensibilidad (costosos computacionalmente, la sensibilidad puede ser estimada, pero no calculada exactamente): basados en la regresión lineal (método lineal, usa los coeficientes de regresión como medidas de la sensibilidad, el coeficiente de determinación permi-

te confirmar la linealidad del modelo), métodos basados en la varianza, método de la matriz hessiana, método de descomposición de la varianza, método de la superficie de respuesta, expansión del caos polinomial, método de Karhunen–Loève, método bayesiano.

- Métodos basados en el muestreo (simulación): método de Montecarlo (uso de distribuciones de probabilidad para la generación aleatoria de gran cantidad de combinaciones de valores de ciertas variables de entrada o parámetros, con los cuales se simula el modelo y se realiza un análisis probabilístico posterior de las variables de salida para tener una idea del proceso físico), método de efectos elementales, muestreo adaptativo, muestreo de importancia, muestreo del hipercubo latino.
- Métodos deterministas (eficiencia computacional, desventaja por el cálculo de las derivadas): métodos de expansión local (series de Taylor, método de la perturbación), análisis de intervalos, teoría borrosa, método de la función de Green, derivadas de Frechet, *Adjoint Sensitivity Analysis Procedure* (ASAP), funciones adjuntas, Forward Sensitivity Analysis Procedure (FSAP).

En este capítulo, el análisis de sensibilidad e incertidumbre se enfoca en los métodos globales basados en la varianza con utilización del método de Montecarlo. Entre dichos métodos están los siguientes: fuerza bruta, método de Sobol, método de Jansen,

método de Saltelli, Fourier Amplitude Sensitivity Test (FAST), emuladores, HDMR, entre otros. Estos métodos tienen en común las siguientes características: el análisis aplica a modelos no lineales, se captura la influencia de todo el rango de variación de un parámetro, permiten el análisis de la interacción entre parámetros y el costo computacional es alto. El procedimiento general a seguir en estos métodos se enumera a continuación.

1. Plantear el modelo matemático a analizar
2. Determinar los intervalos de incertidumbre de cada parámetro
3. Simular el modelo varias veces para una muestra significativa de combinaciones de todos los valores de parámetros y entradas, de acuerdo con cierta distribución (simulación Montecarlo)
4. Graficar las soluciones anteriores para cualificar el efecto de la incertidumbre de los parámetros y entradas en las salidas (análisis de incertidumbre)
5. Calcular los índices de sensibilidad a partir de las soluciones anteriores para cuantificar el efecto de cada parámetro en la incertidumbre de una salida definida (análisis de sensibilidad global), la cual en este trabajo es la función de coste y corresponde a la función escalar del error cuadrático medio, es decir, la sumatoria de la diferencia en cada instante del tiempo y elevada al cuadrado entre la curva experimental y la curva simulada

6. Graficar los índices de sensibilidad por diferentes métodos

Los métodos basados en la varianza parten de la siguiente descomposición ANOVA-HDMR [179] para parámetros independientes, donde la varianza observada en una variable particular (función de coste en el presente trabajo) se divide en componentes atribuibles a diferentes fuentes de variación (variación individual de cada uno de los N_p parámetros y de las 2^{N_p-1} combinaciones de 2, 3 y más varianzas):

$$V(Y) = \sum_i V_i + \sum_{i < j} V_{ij} + \sum_{i < j < k} V_{ijk} + \dots + V_{12\dots N_p} \quad (24)$$

Donde,

$$V_i = V_{X_i} [E_{\mathbf{X}_{\sim i}}(Y|X_i)], V_{ij} = V_{X_{i,j}} [E_{X_{\sim i,j}}(Y|X_i, X_j)] - V_i - V_j, \dots \quad (25)$$

Desde el punto de vista computacional, en las expresiones anteriores se generan N familias o combinaciones de parámetros por simulación Montecarlo, cada uno dentro de sus intervalos de confianza o interés, formando una matriz de N filas y N_p columnas:

$$\mathbf{M} = \begin{bmatrix} x_1^{(1)} & \dots & x_i^{(1)} & \dots & x_{N_p}^{(1)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(N)} & \dots & x_i^{(N)} & \dots & x_{N_p}^{(N)} \end{bmatrix} \quad (26)$$

Por lo tanto, $V_{X_i} [E_{\mathbf{X}_{\sim i}}(Y|X_i)]$ indica la varianza de la esperanza matemática de la salida (función de coste) haciendo $X_i = \text{const}$ y variando todos los demás parámetros excepto el parámetro i ($X_{\sim i}$), por lo que se obtiene la siguiente matriz para el parámetro

i (se generan muestras aleatorias de todos los parámetros y se forman bloques, dejando fijo el factor X_i en cada columna del bloque):

$$\mathbf{M}_i = \left[\begin{array}{ccccc} x_1^{(1)} & \cdots & x_i^{(1)} & \cdots & x_{N_p}^{(1)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(N)} & \cdots & x_i^{(1)} & \cdots & x_{N_p}^{(N)} \\ \hline x_1^{(1)} & \cdots & x_i^{(2)} & \cdots & x_{N_p}^{(1)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(N)} & \cdots & x_i^{(2)} & \cdots & x_{N_p}^{(N)} \\ \hline \vdots & & \vdots & & \vdots \end{array} \right] \quad (27)$$

De otro lado, $V_{X_{\sim i}} [E_{\mathbf{X}_i}(Y|X_{\sim i})]$ indica la varianza de la esperanza matemática de la salida (función de coste) haciendo todos los $X_i = \text{const}$ excepto X_i ($X_{\sim i}$), por lo cual se obtiene la siguiente matriz para el parámetro i (se generan muestras aleatorias de todos los parámetros y se forman bloques, dejando fijos todos los factores, menos X_i en cada columna):

$$\mathbf{M}_{T_i} = \left[\begin{array}{ccccc} x_1^{(1)} & \cdots & x_i^{(1)} & \cdots & x_{N_p}^{(1)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(1)} & \cdots & x_i^{(2)} & \cdots & x_{N_p}^{(1)} \\ \hline x_1^{(2)} & \cdots & x_i^{(1)} & \cdots & x_{N_p}^{(2)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(2)} & \cdots & x_i^{(2)} & \cdots & x_{N_p}^{(2)} \\ \hline \vdots & & \vdots & & \vdots \end{array} \right] \quad (28)$$

Las expresiones anteriores están relacionadas de la siguiente manera:

$$V(Y) = V_{X_i} [E_{\mathbf{X}_{\sim i}}(Y|X_i)] + E_{X_i} [V_{\mathbf{X}_{\sim i}}(Y|X_i)] \quad (29)$$

$$= V_{\mathbf{X}_{\sim i}} [E_{X_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})] + E_{\mathbf{X}_{\sim i}} [V_{X_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})] \quad (30)$$

Teniendo en cuenta las expresiones anteriores, y dividiendo por la varianza total, se pueden obtener dos tipos de índices de sensibilidad:

- El índice S_i es el índice de sensibilidad fraccional de primer orden del factor X_i , el cual indica en cuanto se reduce en promedio la varianza de la salida si se fija X_i :

$$S_i = \frac{V_{X_i}[E_{\mathbf{X}_{\sim i}}(Y|X_i)]}{V} = \frac{V_i}{V} \dots S_{ijk\dots} = \frac{V_{ijk\dots}}{V} \quad (31)$$

$$\sum_i S_i + \sum_{i < j} S_{ij} + \sum_{i < j < k} S_{ijk} + \dots + S_{12\dots N_p} = 1, \quad \sum_i S_i < 1$$

- El índice S_{T_i} es el índice de sensibilidad total (efecto total) del factor X_i , el cual indica en cuanto se reduce en promedio la varianza de la salida si se fijan todos los factores menos X_i :

$$S_{T_i} = \frac{E_{\mathbf{X}_{\sim i}}[V_{X_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]}{V} = 1 - \frac{V_{\mathbf{X}_{\sim i}}[E_{X_i}(Y|\mathbf{X}_{\sim i})]}{V}$$

$$S_{T_i} = S_i + \sum_j S_{ij} + \sum_{j,k} S_{ijk} + \dots, \quad \sum_i S_{T_i} \geq 1 \quad (32)$$

$$S_{T_i} > S_i$$

A partir de las definiciones anteriores se pueden calcular los índices utilizando diferentes métodos, todos ellos computacionalmente exigentes. En primer lugar, se puede recurrir al método de fuerza bruta (debe su nombre al hecho que recurre solamente a la capacidad computacional sin ningún tipo de consideración matemática que mejore la eficiencia de cómputo). A partir de la matriz (26) se construyen las matrices M_i (27) y M_{T_i} (28). Para cada muestra de parámetros (fila de cada matriz) se simula el sistema y se calcula la salida Y_i (función de coste) que conforma el vector-columna Y . Con los resultados anteriores se obtienen V_i y V_{T_i} , y de ahí los índices de sensibilidad (31) y (32), respectivamente. Se requieren $(N^2 \times N_p)$ simulaciones, lo cual implica un costo computacional considerable. Por lo tanto, y recurriendo a propiedades matemáticas, es posible simplificar las operaciones del método de fuerza bruta, lo cual lleva a un conjunto de métodos cuyo principal exponente es el método de Sobol, y que ha llevado a mejoras que se reflejan en otros métodos equivalentes como el método de Jansen y el de Saltelli. El número de operaciones es mucho menor e igual a $N \times (N_p + 2)$, lo cual permite ir aumentando N para analizar la convergencia. En estos métodos se definen las siguientes matrices, obtenidas a partir de la matriz (26), la cual se divide en dos matrices A y B :

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} x_1^{(1)} & \cdots & x_i^{(1)} & \cdots & x_{N_p}^{(1)} \\ x_1^{(2)} & \cdots & x_i^{(2)} & \cdots & x_{N_p}^{(2)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(N)} & \cdots & x_i^{(N)} & \cdots & x_{N_p}^{(N)} \end{bmatrix} \quad (33)$$

$$\mathbf{B} = \begin{bmatrix} x_1^{(N+1)} & \dots & x_i^{(N+1)} & \dots & x_{N_p}^{(N+1)} \\ x_1^{(N+2)} & \dots & x_i^{(N+2)} & \dots & x_{N_p}^{(N+2)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(2N)} & \dots & x_i^{(2N)} & \dots & x_{N_p}^{(2N)} \end{bmatrix} \quad (34)$$

Se obtienen las siguientes matrices a partir de las anteriores, intercambiando solo la columna i :

$$\mathbf{A}_{B_i} = \begin{bmatrix} x_1^{(1)} & \dots & x_i^{(N+1)} & \dots & x_{N_p}^{(1)} \\ x_1^{(2)} & \dots & x_i^{(N+2)} & \dots & x_{N_p}^{(2)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(N)} & \dots & x_i^{(2N)} & \dots & x_{N_p}^{(N)} \end{bmatrix} \quad (35)$$

$$\mathbf{B}_{A_i} = \begin{bmatrix} x_1^{(N+1)} & \dots & x_i^{(1)} & \dots & x_{N_p}^{(N+1)} \\ x_1^{(N+2)} & \dots & x_i^{(2)} & \dots & x_{N_p}^{(N+2)} \\ \vdots & & \vdots & & \vdots \\ x_1^{(2N)} & \dots & x_i^{(N)} & \dots & x_{N_p}^{(2N)} \end{bmatrix} \quad (36)$$

Se simula el sistema y se calcula la salida Y (función de coste) con cada conjunto de parámetros (fila) de cada una de las matrices anteriores (por ejemplo, $Y_{A_{B_i}}$ es el vector-columna con los valores de la función de coste a partir de los parámetros dados en la matriz A_{B_i}):

$$\mathbf{Y}_A, \mathbf{Y}_B, \mathbf{Y}_{A_{B_i}}, \mathbf{Y}_{B_{A_i}} \quad (37)$$

El método de Sobol establece los siguientes estimadores para la varianza total:

$$V(Y) \simeq \frac{1}{N} \sum_{k=1}^N [\mathbf{Y}(k)]^2 - f_0^2 \quad f_0^2 = \left[\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \mathbf{Y}(k) \right]^2 \quad (38)$$

Finalmente, se obtienen las siguientes expresiones para el cálculo de los dos tipos de índices de sensibilidad para cada método:

- Método de Sobol (1993 y 2007):

$$\begin{aligned} S_i &\simeq \frac{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \mathbf{Y}_A(k) \mathbf{Y}_{B_{A_i}}(k) - f_0^2}{V(Y)} \\ S_{T_i} &\simeq \frac{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \mathbf{Y}_A(k) \left[\mathbf{Y}_A(k) - \mathbf{Y}_{A_{B_i}}(k) \right]}{V(Y)} \end{aligned} \quad (39)$$

- Método de Jansen (1999):

$$\begin{aligned} S_i &\simeq 1 - \frac{\frac{1}{2N} \sum_{k=1}^N \left[\mathbf{Y}_B(k) - \mathbf{Y}_{A_{B_i}}(k) \right]^2}{V(Y)} \\ S_{T_i} &\simeq \frac{\frac{1}{2N} \sum_{k=1}^N \left[\mathbf{Y}_A(k) - \mathbf{Y}_{A_{B_i}}(k) \right]^2}{V(Y)} \end{aligned} \quad (40)$$

- Método de Saltelli (2010):

$$\begin{aligned} S_i &\simeq \frac{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N \mathbf{Y}_B(k) \left[\mathbf{Y}_{A_{B_i}}(k) - \mathbf{Y}_A(k) \right]}{V(Y)} \\ S_{T_i} &\simeq \frac{\frac{1}{2N} \sum_{k=1}^N \left[\mathbf{Y}_A(k) - \mathbf{Y}_{A_{B_i}}(k) \right]^2}{V(Y)} \end{aligned} \quad (41)$$

Los valores de los índices de sensibilidad permiten hacer diferentes tipos de inferencias:

- La medida del impacto de las interacciones la da la siguiente diferencia: $1 - \sum_i S_i$

- Las interacciones son consideradas pequeñas si: $1 - \sum_i S_i < 0.35$. Si ese valor es significativo, hay interacciones importantes del parámetro
- Para un modelo aditivo puro $1 - \sum_i S_i = 1$ y $S_{T_i} = S_i$
- Si $S_{T_i} = 0$ el factor X_i no influye en nada
- Si $S_{T_i} = 0$ el factor $X_i \simeq 0$ puede fijarse en un valor

Respecto al análisis de incertidumbre, se realizan simulaciones con los N conjuntos o familias de parámetros, con lo cual se puede evaluar visualmente, y con algunas características cuantitativas, el efecto de la incertidumbre de los parámetros en la cercanía de los modelos a la salida experimental (humanos infectados H_i en el caso del dengue).

El análisis de sensibilidad e incertidumbre depende del número de muestras con el que se explora el espacio de los parámetros: un mayor número de muestras permite un mayor entendimiento del comportamiento del modelo y de la influencia de los parámetros dentro de sus respectivos intervalos. Para determinar un número de muestras apropiado, es recomendable proceder con un análisis de convergencia de los índices utilizando métodos que garanticen una rápida convergencia (diseño del hipercubo latino, por ejemplo); sin embargo, el costo computacional de dichos análisis puede ser muy alto. Para el caso de los modelos epidemiológicos (y muchos otros) es común que algunos índices de primer orden (S_i) tiendan a 0, por lo cual es

posible obtener valores negativos con estimadores como el proporcionado por el método de Saltelli, lo cual, por definición, no tiene sentido. De esta manera, se puede plantear un indicador de confianza basado en la sumatoria de S_i respecto a la sumatoria de valores absolutos de S_i : cuando la diferencia entre ambos tienda a 0, entonces consideraremos que el tamaño de la muestra fue apropiado.

A continuación, se muestran diferentes tipos de gráficas para representar tanto el análisis de sensibilidad como el análisis de incertidumbre, dando además detalles de los cálculos utilizando Matlab.

Resultados

En este punto, se presentan los resultados y la discusión de la estimación de parámetros e intervalos de confianza para el modelo (22), junto con su correspondiente validación (análisis de sensibilidad e incertidumbre). Posteriormente, se muestran algunos escenarios de control químico y vacunación, en los cuales se utilizan los valores nominales obtenidos de la estimación de parámetros. Además, se explica paso a paso la implementación de cada uno de los métodos descritos en la sección anterior utilizando las funciones de la herramienta GSUA-UCI de Matlab [177], la cual conecta con una guía de usuario que explica con detalle las distintas funciones utilizadas.

Estimación de parámetros

Inicialmente, se define el modelo (22) con la herramienta de matemáticas simbólicas que ofrece Matlab. Como se muestra en el código 1, se declaran los estados, seguidos de los parámetros del modelo y, luego, la entrada de tipo pulso junto a las ecuaciones diferenciales del modelo.

Código 1: Definición del modelo (22) en matemática simbólica.

```
1 %Declaracion de estados del sistema
2 syms E(t) L(t) P(t) Ms(t) Me(t) Mi(t) Hs(t) He(t) Hi(t) Hr(t)
3 %Declaracion de parametros del sistema
4 syms alpha delta C gamma_e mu_e gamma_l mu_l gamma_p mu_p f...
5     beta_m mu_m theta_m mu_h beta_h theta_h gamma_h...
6     A_c1 t0_c1 Delta_tc1 Pul(t);
7 %Definicion del pulso de control
8 Pul(t) = piecewise(t0_c1<=t<=t0_c1+Delta_tc1,A_c1,0);
9 %Definicion de las ecuaciones del modelo con matematica simbolica
10 ode1 = diff(E) == delta*(1-E/C)*(Ms+Me+Mi) - (gamma_e+mu_e)*E;
11 ode2 = diff(L) == gamma_e*E - (gamma_l+mu_l)*L;
12 ode3 = diff(P) == gamma_l*L - (gamma_p+mu_p)*P;
13 ode4 = diff(Ms) == f*gamma_p*P - beta_m*Hi*Ms/(Hs+He+Hi+Hr) - (mu_m+Pul(t))*Ms;
14 ode5 = diff(Me) == beta_m*Hi*Ms/(Hs+He+Hi+Hr) - (theta_m+alpha*mu_m+Pul(t))*Me;
15 ode6 = diff(Mi) == theta_m*Me - (alpha*mu_m+Pul(t))*Mi;
16 ode7 = diff(Hs) == -beta_h*Mi*Hs/(Ms+Me+Mi) + (He+Hi+Hr)*mu_h;
17 ode8 = diff(He) == beta_h*Mi*Hs/(Ms+Me+Mi) - (theta_h+mu_h)*He;
18 ode9 = diff(Hi) == theta_h*He - (gamma_h+mu_h)*Hi;
19 ode10 = diff(Hr) == gamma_h*Hi-mu_h*Hr;\
```

Aunque en esta guía se utiliza matemática simbólica, el usuario es libre de construir el modelo en bloques que se muestra en la figura 19 siguiendo la documentación del *GSUA-UCI Toolbox* [177] para la configuración inicial de modelos en Simulink.

Tras definir el modelo de interés, se crea un objeto tipo tabla que agrupa sus diferentes características, tales como los parámetros fijos, el valor nominal, los intervalos de los parámetros, el método numérico para resolver el sistema de ecuaciones dife-

renciales, las salidas de interés del sistema, entre otros (ver código 2). En caso de que se desconozca el orden de ingreso de los parámetros y sus intervalos, se ejecuta una primera vez la función *gsua_dpmat*, la cual indica el orden de ingreso de dichos valores. Posteriormente, se crea un arreglo (*ranges*) con las condiciones iniciales fijas ($H_i(0) = [8, 8]$ y $H_r(0) = [0, 0]$) y los intervalos de los parámetros en el orden requerido (los valores utilizados se presentan en la tabla 17). Nuevamente se ejecuta la función *gsua_dpmat*, pero esta vez ingresando el arreglo *ranges* y anexando la opción *ñominal',[]*, la cual indica que el valor nominal a implementar es la media de los intervalos definidos en el vector *ranges*.

Código 2: Definición de los intervalos de estimación de parámetros para el modelo (22).

```

1 %Orden de ingreso de rangos y parametros biologicos
2 gsua_dpmat(odes, vars, [0 93], 'Modelo1P', 'output', 1);
3 %Arreglo de rangos de estimacion
4 Ranges = [8 8; 0 0; 0 100000; 0 100000; 0 100000; 10000 10000000; 0 2000;
5           0 1000; 50000 407000; 0 1000; 0 1; 60000 340000; 1 12; 1 2; 0 4;
6           0 4; 20 120; 0 0.7; 0 2.3; 0 2; 0 1.6; 0 1.7; 0 1.3;
7           1.00E-05 0.001; 0 3.22; 0 0.9; 0 1.4; 30 40; 0.4 1.8; 0.4 1];
8 %Agrupacion de las ecuaciones del sistema
9 odes = [ode1; ode2; ode3; ode4; ode5; ode6; ode7; ode8; ode9; ode10];
10 %Agrupacion de los estados del modelo
11 vars = [Hi(t) Hr(t) E(t) L(t) P(t) Ms(t) Me(t) Mi(t) Hs(t) He(t)];
12 %Creacion del objeto tipo tabla con intervalos iniciales de estimacion
13 %Metodo numerico por defecto: ode45
14 [T, Sol] = gsua_dpmat(odes, vars, [0 93], 'Modelo1P', 'range', Ranges, 'output', 1,
15                       'nominal', [])

```

Tabla 17: Intervalos: de estimación, de confianza y valores nominales.

Factor	Intervalos de estimación	CSB	Valor nominal
$E(0)$	0 -100.000	20.000-80.000	50.000
$L(0)$	0 -100.000	9.100 -95.000	61.000
$P(0)$	0 -100.000	20.000- 90.000	50.000
$M_s(0)$	10.000-10.000.000	4.500.000- 7.900.000	4.800.000
$M_e(0)$	0 -2.000	380 -770	520
$M_i(0)$	0 -1.000	120- 250	210
$H_s(0)$	50.000-407.000	93.000 -140.000	120.000
$H_e(0)$	0 -1.000	26- 35	27
δ	20- 120	29 -160	31
C	60.000-340.000	190.000- 230.000	220.000
γ_e	0 -2,3	1,07-1,42	1,17
μ_e	0 -1,3	0,25 -1,6	1
γ_l	0 -1,6	0,78 -1,2	0,82
μ_l	0 -3,22	1,102-1,581	1,58
γ_p	0 -1,7	0,72 -1,5	0,78
μ_p	0 -1,4	0,4 -0,9	0,6
f	0 -0,7	0,28- 0,367	0,352
β_m	0 -4	1,77 -1,825	1,817
μ_m	0 -0,9	0,382076- 0,38721	0,387208
α	1 -2	1,61- 1,64	1,63
θ_m	0,4-1	0,545 -0,573	0,56
μ_h	1,00E-05 -0,001	0,00013- 0,00061	0,00044
β_h	0 -4	1,16 -1,19	1,18
θ_h	0,4- 1,8	0,567 -0,647	0,574
γ_h	0 -2	1,759- 1,801	1,797
A_{c1}	0 -1	0,68- 2,5	0,69
t_{0c1}	30- 40	36,02- 37,77	36,04
Δt_{c1}	1 -12	4 -9	7

Nota: Intervalos de estimación, intervalos de confianza (utilizando método UCI) y valores nominales para 8 condiciones iniciales, 17 parámetros del modelo y 3 parámetros de entrada tipo pulso.

Como se observa en el código 3, se carga la curva de datos reales a los que el modelo 22 se ajustará, los cuales se almacenan en la variable *ydata* y corresponden a los casos de dengue en 93 semanas epidemiológicas y al vector de tiempo *xdata*. La función que realiza la estimación de parámetros es *gsua_pe*, e implementa los datos reales, los rangos definidos en la tabla *T*, una serie de algoritmos de optimización y un solucionador del modelo definido como un *function handle*. Para dicha función de estimación se deben definir algunas opciones utilizando *optimoptions*, las cuales para el caso de estudio corresponden a la siguiente configuración: número de estimaciones de parámetros ($N = 300$), número máximo de evaluaciones del modelo por estimación (*MaxFunctionEvaluations* = 5,000), número máximo de iteraciones por estimación (*MaxIterations* = 300) y la tolerancia en el paso (*StepTolerance* = $1e^{-7}$). Los algoritmos que se utilizan en el proceso de estimación son *'lsqcurvefit'* y *trust-region-reflective* (este último es implementado por defecto). El primer algoritmo soluciona problemas de ajuste de curvas no lineales y el segundo es un algoritmo de optimización para el primero.

Código 3: Estimación de parámetros para el modelo 22.

```

1 %Lectura de datos reales
2 load('Data_Bello_2010_2014.mat')
3 ydata = yBello(1:93)';
4 %Vector tiempo
5 xdata = linspace(0,93,93);
6 %Definicion de opciones de estimacion usados en la funcion gsua_pe()
7 opt = optimoptions('lsqcurvefit','UseParallel',1,'MaxFunctionEvaluations',...
8     5000,'MaxIterations',300,'StepTolerance',1e-7);
9 solver = 'lsq';
10 %Funcion de estimacion de parametros para el modelo de interes
11 [T,res]=gsua_pe(T,xdata,ydata,'solver',solver,'opt',opt,'N',300,'Show','on');
```

Al finalizar las estimaciones predefinidas en el código 3, la función *gsua_pe* encargada de la estimación guarda los resultados obtenidos de dos maneras: a) anexando a la tabla T una variable tipo columna con el valor de los parámetros o b) guardando en un archivo *.mat* un vector con el valor de la función de coste (x) y una tabla con el valor de los parámetros (res). En este caso se trabaja con el archivo denominado *Estimations.mat* y, como se muestra en el código 4, se obtiene el gráfico de todas las estimaciones junto con los datos reales para determinar visualmente la calidad de los resultados.

Código 4: Gráficos de todas las estimaciones realizadas para el modelo (22).

```

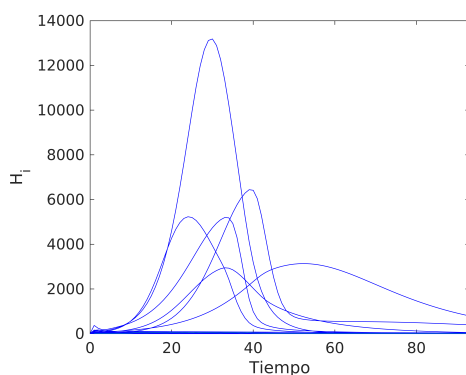
1 %Cargar datos de estimaciones
2 load('Estimations.mat')
3 figure
4 %Simulacion de todas las estimaciones
5 gsua_eval(x',T); %Funcion que simula y grafica
6 hold on
7 %Comparacion de datos reales y simulados
8 plot(xdata,ydata)
9 ylabel('H_i')
10 xlabel('Tiempo')

```

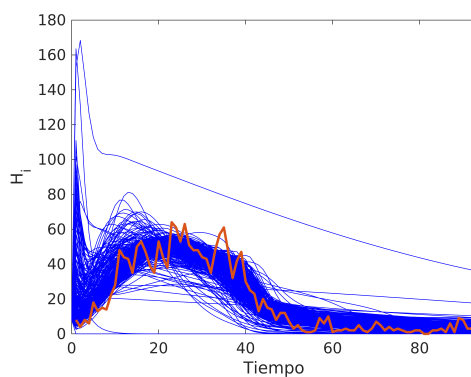
En la figura 20(a) se presentan las curvas correspondientes a las 300 estimaciones realizadas, de las cuales algunas curvas son atípicas y no permiten observar el comportamiento de los datos reales. Por lo tanto, son removidas, obteniendo un gráfico con mayor visibilidad del comportamiento epidémico y en el cual se observa la tendencia de la mayoría de las estimaciones realizadas (ver figura 20(b)). Aun así, se presenta una gran cantidad de curvas que no se ajustan a los datos reales, a pesar de haber pasado por el proceso de optimización de parámetros. Esto res-

ponde principalmente a mínimos locales o a estimaciones que no convergen debido al cumplimiento de alguna de las condiciones impuestas en *optimoptions* en el código 3.

Figura 20: Simulaciones de los parámetros estimados (curvas azules) junto a los datos reales de casos de dengue (curva roja).



(a) Simulaciones de las 300 estimaciones de parámetros realizadas.



(b) Simulaciones retirando las estimaciones de parámetros más lejanas.

Fuente: Elaboración propia.

A causa de la gran cantidad de curvas atípicas obtenidas, como se muestra en las figuras 20(a) y 20(b), es necesario escoger aquellas estimaciones que converjan y se ajusten a los datos reales. Esto se realiza mediante el filtrado por valor de función de coste (ver sección anterior), donde se seleccionan aquellas estimaciones cuya función de coste no supere en un 30 % la función de coste mínima obtenida (ver código 5). Con esto se busca eliminar los resultados atípicos, debido a que estos no representan el comportamiento del modelo de interés y, a su vez, afectan considerablemente la estimación de los parámetros nominales para el modelo de interés.

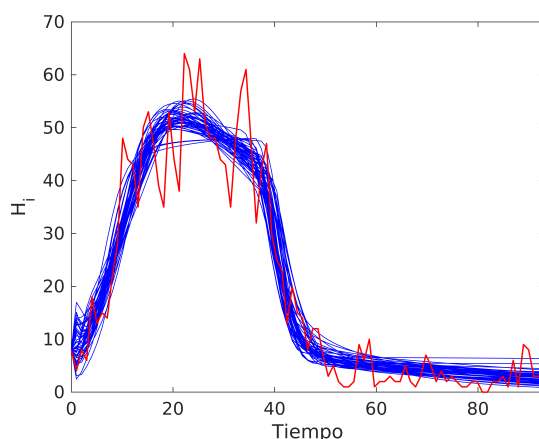
Código 5: Selección de las 300 estimaciones de parámetros realizadas para el modelo (22).

```
1 %Filtrar de curvas atipicas
2 Minfunc = min(res); %Funcion de coste minima obtenida
3 %Seleccion de curvas que cumplen criterio de filtrado
4 FilteredRes = find(res <= Minfunc*1.3);
5 FilterPar = Par(FilteredRes, :);
6 %Grafico de estimaciones seleccionadas
7 figure
8 gsua_eval(FilterPar, T, xdata);
9 hold on
10 %Comparacion de datos reales y simulados
11 plot(xdata, ydata)
12 ylabel('H_i')
13 xlabel('Tiempo')
```

Al realizar el filtrado anterior, el 16 % de las estimaciones fueron aceptadas por el criterio de selección; las demás fueron descartadas. En la figura 21 se presentan las estimaciones seleccionadas, donde se observa una franja de curvas que rodean los datos reales sin presentar curvas atípicas. A partir de estas estimaciones se obtiene una curva nominal, es decir, una familia

de parámetros que representa todas las estimaciones filtradas. Como se muestra en el código 6, se utilizan dos estadísticos de centralidad (la media y la mediana) para estimar dicha curva. Dependiendo del ajuste obtenido para cada uno de los estadísticos, se elige uno para obtener intervalos de confianza y simular diferentes escenarios epidémicos.

Figura 21: Datos reales (curva en rojo) y estimaciones de parámetros seleccionado por criterio de filtrado (curvas en azul).



Fuente: Elaboración propia.

Cabe resaltar que el gran número de estimaciones fallidas se pudo producir al tamaño de los intervalos de estimación, debido a que si dichos intervalos son muy amplios puede existir una mayor cantidad de mínimos locales que hacen que las estimaciones adecuadas o cercanas al mínimo global se reduzcan, y de esa manera sea necesario realizar más estimaciones. Por lo tanto, es importante definir intervalos de estimación adecuados

que comprendan valores biológicos y restrinjan valores atípicos, siendo necesario realizar diferentes estimaciones de parámetros variando los intervalos iniciales con el fin de encontrar intervalos en los que la mayoría de estimaciones puedan converger a un valor óptimo. Asimismo, se deben escoger intervalos en los que los parámetros no tiendan a uno de sus extremos, ya que se estaría forzando al algoritmo a compensar dicha limitación con los demás parámetros.

Código 6: Cálculo del valor nominal utilizando la media y mediana de los parámetros estimados.

```

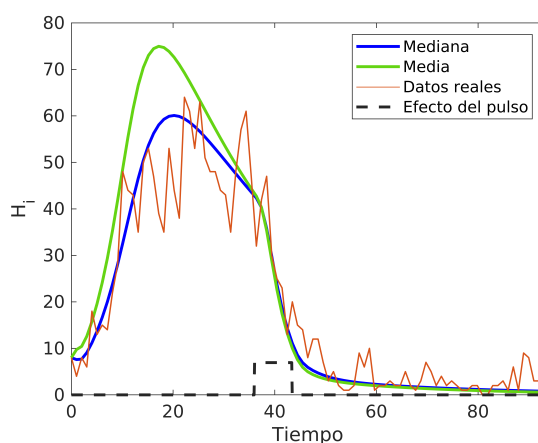
1  %Estadísticos de centralidad de estimaciones filtradas
2  Median = median(FilterPar ');
3  Mean = mean(FilterPar ');
4  %Grafico de curva nominal usando estadísticos de centralidad
5  figure(3)
6  gsua_eval([Median,Mean],T,xdata);
7  hold on
8  %Comparacion de datos reales y simulados
9  plot(xdata,ydata)
10 ylabel('H_i')
11 xlabel('Tiempo')
12 %Definicion de parametros de entrada tipo pulso
13 Delta_tc1=table2array(T('Delta_tc1','Median')); %Ancho de pulso
14 t0_c1=table2array(T('t0_c1','Median'));%Tiempo inicial
15 A_c1=table2array(T('A_c1','Median')); %Amplitud
16 %Funcion que representa al pulso
17 f = @(t)(A_c1*10).*((t0_c1 <= t & t <= Delta_tc1 + t0_c1));
18 x=linspace(0,93,93);
19 %Grafico del pulso
20 plot(x, f(x))

```

En la figura 22 se observan dos curvas calculadas con los estadísticos de centralidad, donde la curva en el primer caso se aleja de los datos reales, generando así un pico más pronunciado. Por otro lado, la mediana conserva la tendencia del pico epidémico y parte de la zona endémica, pero la enfermedad tiende a des-

aparecer con el tiempo. Por lo tanto, se escoge la mediana como estimador de la curva nominal, en tanto que esta logra captar la dinámica epidémica y endémica de la enfermedad y es una medida robusta que no se ve afectada por los datos atípicos. En la tabla 17 se presentan los resultados nominales para cada uno de los parámetros estimados, junto con sus intervalos de confianza y de estimación (ver siguiente sección).

Figura 22: Curvas nominales calculadas con estadísticos de centralidad (media y mediana), junto al efecto del control químico modelado como una entrada de tipo pulso.



Fuente: Elaboración propia.

Cálculo de los intervalos de confianza

A continuación, se presentan dos métodos para obtener los intervalos de confianza de los parámetros nominales (intervalos paramétricos usando la mediana e intervalos CSB), los cuales se describen en la sección anterior. En primer lugar, para obtener

los intervalos paramétricos se utiliza la ecuación (23), la cual es aplicada en el código 7 junto a un análisis de incertidumbre. Dicho análisis ayuda a la validación gráfica de los intervalos obtenidos, ya que genera 1,000 combinaciones de parámetros diferentes que son simulados utilizando las funciones *gsua_dmatrix* y *gsua_ua*. Dependiendo del comportamiento de las curvas simuladas, respecto a la curva nominal, se decide si los intervalos son adecuados para describir la incertidumbre asociada al modelo.

Código 7: Cálculo de Intervalos de confianza paramétricos utilizando la mediana y la ecuación (23).

```

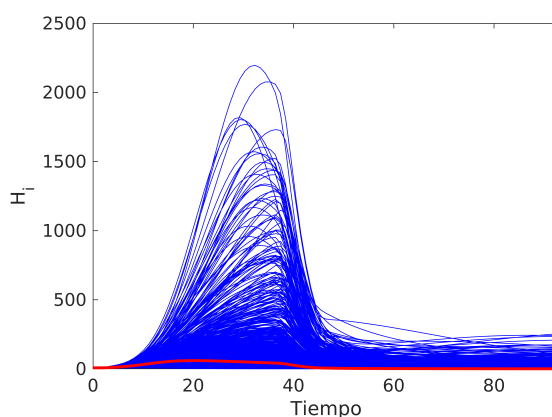
1 %% Calculo de intervalos con la mediana
2 [NumParams, c]=size(FilterPar); %c: numero de estimaciones filtradas
3 standarDesv = std(FilterPar ');
4 %Determina limites superior e inferior de intervalos de confianza
5 DistM=1.96*sqrt(pi)*standarDesv/(sqrt(c-1));
6 intervalinf=Median - DistM';
7 intervalsup=Median + DistM';
8 %Se anexan los intervalos al objeto T
9 T.Range=[intervalinf, intervalsup]
10 %Se anexan la mediana como valor nominal al objeto T
11 T.Nominal=Median;
12 %Grafico del analisis incertidumbre para intervalos calculados con la mediana
13 [M,T]=gsua_dmatrix(T,1000);
14 gsua_ua(M,T, 'xdata', xdata);

```

En la figura 23 se observa el resultado del análisis de incertidumbre, el cual muestra que las familias de parámetros generadas son curvas atípicas que sobrepasan en gran medida a los datos reales. Por lo tanto, dichos intervalos no son informativos por la gran incertidumbre que se presenta. Si se quisiera reducir el número de curvas atípicas y, por consiguiente, los intervalos de confianza, sería necesario realizar N estimaciones, con un número suficientemente grande. Por lo tanto, dicho méto-

do paramétrico no entrega buenos resultados a menos de que se realice un gran número de estimaciones, siendo esto muy costoso a nivel computacional, y es necesario utilizar otra estrategia para estimar intervalos coherentes para cierto nivel de incertidumbre. Se sugiere utilizar el método de los CSB explicados en la sección anterior, lo cual garantiza intervalos de confianza que generan curvas con comportamientos similares a la curva nominal. Dicho método también se explica en la guía de usuario del *GSUA-UCI Toolbox* y en [177]. El CSB utiliza los fundamentos del análisis de sensibilidad para reducir o ampliar los intervalos de confianza.

Figura 23: Análisis de incertidumbre utilizando los intervalos obtenidos a partir de la distribución de la mediana.



Nota: La curva nominal se representa en rojo, mientras que en azul se muestran las diferentes simulaciones obtenidas de los intervalos de confianza paramétricos.

Como se muestra en el código 8, antes de utilizar el método CSB se debe llamar la función *gsua_oatr*, la cual crea un intervalo inicial para cada parámetro a partir de la ampliación del intervalo de cada parámetro, dejando los demás parámetros en su valor nominal. Posteriormente, para la función *gsua_ucis* del método CSB se utilizan los rangos obtenidos anteriormente por el *gsua_oatr* (objeto tabla nombrado como *RangesOAT*) y se define el número de simulaciones por iteración (en este caso son 1,000), así como el número máximo de iteraciones (400) y si se desea utilizar computación en paralelo. El nivel de confianza predefinido para los intervalos es de aproximadamente 95 %, es decir, al menos el 95 % de las curvas obtenidas de los intervalos CSB cumplen con un criterio de similitud respecto a la curva nominal.

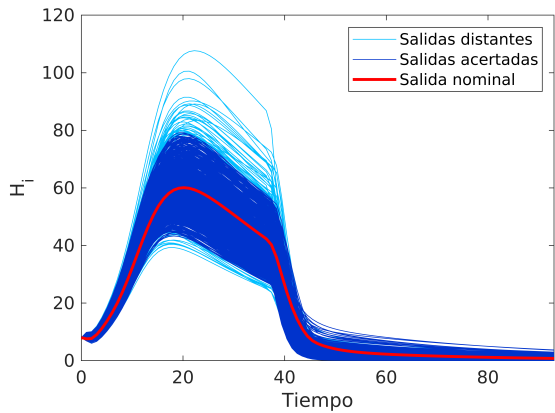
Código 8: Cálculo de Intervalos de confianza utilizando el método CSB.

```
1 %Calculo de intervalos OAT para funcion gsua_ucis()
2 RangesOAT=gsua_oatr(T, 'parallel',true);
3 %Calculo de Confidence Subcontour Box (\textsc{CSB})
4 T=gsua_ucis(RangesOAT,1,000,'reps',400,'parallel',true)
```

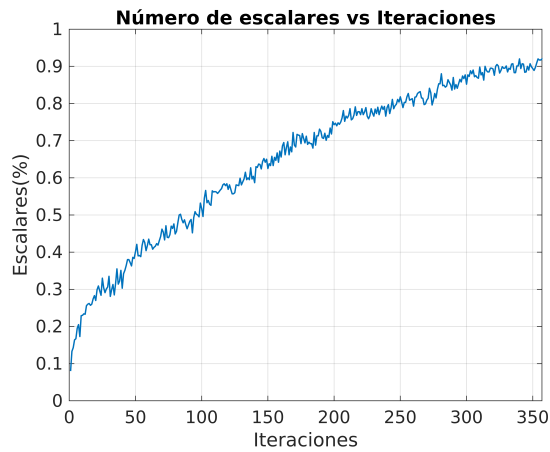
En la tabla 17 se presentan los intervalos obtenidos por el método CSB para cada uno de los parámetros y, como se puede ver en la figura 24(a), estos intervalos no generan curvas atípicas como las presentadas en la figura 23. Las curvas más internas mantienen la misma tendencia y forman una franja sobre la curva nominal (en rojo). De manera similar, las curvas atípicas (en azul claro) representan aproximadamente el 5 % del total de las curvas generadas y, aunque el criterio las catalogue como dis-

tantes, siguen la misma tendencia de la curva nominal y de las curvas internas. En la figura 24(b) se observa la convergencia del método, el cual tomó cerca de 357 iteraciones y 11 horas de cómputo (en la plataforma computacional descrita en la sección *Estimación de parámetros*) en lograr que al menos el 95 % de las curvas generadas por los intervalos de confianza fueran catalogadas como acertadas o adecuadas. No obstante, aparte del gráfico de UA que cumple con el requerimiento de pocos o ningún valor atípico, es necesario aclarar otros aspectos como la necesidad de calcular los intervalos para la mediana y no para el valor medio. Igualmente, el método exigió mucho tiempo computacional debido, posiblemente, a que el espacio de solución puede presentar diferentes zonas con soluciones atípicas; para resolver este problema se pueden realizar más estimaciones que mejoren el valor de la mediana como curva nominal y produzcan un espacio de solución más sencillo. Estos dos últimos asuntos serán abordados en futuros estudios, pero hasta el momento, en las pruebas realizadas, el método entrega excelentes resultados.

Figura 24: Resultados gráficos de la estimación de intervalos de confianza utilizando el método CSB.



(a) Análisis de incertidumbre para intervalos de confianza estimados con CSB, separando los tipos de salida por distantes y acertadas.



(b) Convergencia del método CSB para el modelo en (22) y los parámetros nominales obtenidos con la mediana.

Fuente: Elaboración propia.

Tras obtener los valores nominales y sus respectivos intervalos de confianza (ver tabla 17), se realiza ahora una breve discusión de los resultados obtenidos a la luz de diversos estudios científicos que han reportado con anterioridad el valor de diferentes parámetros relacionados con el desarrollo del vector, la población humana y la transmisión del dengue.

En el caso del modelo 22, se tiene información reportada para 14 de sus 20 parámetros, de los cuales Δt_{c1} , t_{0c1} , α , f , θ_m , μ_p , γ_p , μu_l , γ_e y θ_h presentan valores consistentes con los evidenciados en la literatura [174, 175, 180–182]. Esto es un indicativo de que la estimación de parámetros e intervalos de confianza ha logrado captar información de la dinámica de la enfermedad a través del modelo matemático, entregando valores de parámetros con sentido biológico. Asimismo, cabe resaltar que estimar parámetros incorporando la entrada de tipo pulso ayuda a separar el efecto de fumigación del valor estimado de los parámetros del modelo.

A pesar de haber obtenido parámetros con valores encontrados en la literatura, también se presentaron algunos que no coinciden con dichos reportes, entre ellos están μ_m , γ_l , δ y γ_h [182]. Aun así, cada uno de estos parámetros tiene una explicación enmarcada en la biología del vector o del humano. En el caso de la tasa de mortalidad es intuitivo determinar que su valor será mucho mayor en condiciones de campo que en condiciones ideales de laboratorio, ya que situaciones de depredación, cambios en el clima y en la alimentación hacen que la mortalidad del mosquito

aumente [131]. En el caso de los valores estimados para γ_l (superior al reportado por [180]) y δ (inferior al reportado por [182]), estos pueden ser alterados por el efecto de condiciones extrínsecas como la limpieza de criaderos de mosquitos. Si se quisiera obtener un valor aproximado de dichos parámetros sería necesario anexar una entrada de tipo pulso a las condiciones acuáticas, la cual separaría el efecto de la limpieza de criaderos y el valor de los parámetros de estadios acuáticos. Finalmente, el parámetro relacionado con la población humana (γ_h) puede presentar una variación de su valor respecto al presentado por la literatura, ya que diferentes condiciones ambientales y genéticas pueden hacer variar el valor nominal de un parámetro de población en población.

Gráficas del análisis de sensibilidad global

En este caso, el análisis de sensibilidad (SA) permite identificar los parámetros más importantes para la curva solución y su comportamiento en una vecindad definida por el 1 % de incertidumbre en cada parámetro, con lo que se genera una franja similar a la obtenida en el análisis de incertidumbre de los CSB (comparar figuras 24(a) y 25). Es aconsejable realizar el SA a fin de determinar aquellos parámetros en los que se debe enfocar la estimación y el control, para afectar de manera más radical el comportamiento de la salida del modelo. La razón por la que todos los parámetros tienen el mismo nivel de incertidumbre es para compararlos en la misma escala: no estamos tratando de en-

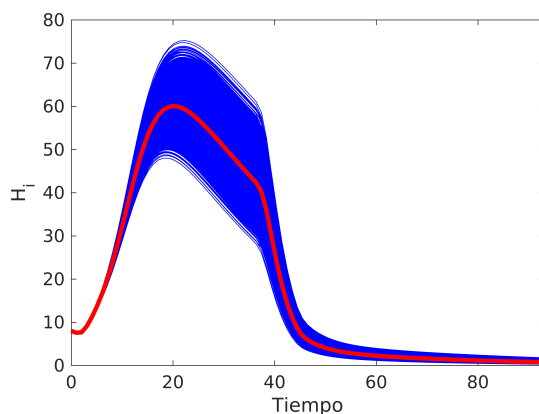
contrar los parámetros que determinan el comportamiento del modelo dentro de los rangos de estimación (lo cual es útil antes de la estimación de parámetros), sino que queremos identificar los parámetros con el mayor potencial para modificar la curva nominal. En ese orden de ideas, el SA adquiere gran similitud con el análisis basado en derivadas parciales sobre una familia de parámetros específica, pero las diferencias fundamentales radican en que se obtiene información de todas las interacciones entre los parámetros y, además, se penaliza la distancia, ya que se evalúa con respecto a la MSE. En el código 9 se generan intervalos a partir de los valores nominales ampliados en 1 % con la función *gsua_dataprep*.

Código 9: Análisis de incertidumbre de los intervalos creados a partir de ampliar el valor de la mediana en 1 %.

```

1 %Creacion de tabla con rangos de porcentajes de la curva nominal
2 Percent = [8;0;Median];
3 Percent = cat(2,Percent,[0;0;ones(28,1)*1])
4 [T,sol] = gsua_dataprep(odes,vars,[0 93], 'SIR', 'range',Percent, 'rMethod', 'percent', '
    output',[1]);
5 % Analisis de incertidumbre
6 [M,T]=gsua_dmatrix(T,6000);
7 gsua_ua(M,T, 'xdata',xdata, 'show', 'on');
```

Figura 25: Análisis de incertidumbre utilizando intervalos creados a partir del 1 % de los valores nominales.



Fuente: Elaboración propia.

La matriz M es una matriz de diseño creada con el método de hipercubo latino, el cual trata de lograr la máxima cobertura del hiperespacio definido por los intervalos de los parámetros y, de esa forma, es posible estimar con mayor confianza la contribución de los parámetros. La matriz M , creada en el código 9 con un tamaño de 6,000 familias de parámetros, se utilizó tanto para el análisis de incertidumbre (con *gsua_au*) como para el de sensibilidad (con *gsua_sa*); este último se llevó a cabo implementando el método de Saltelli, descrito en la sección *Análisis de incertidumbre y sensibilidad*, el cual entrega índices de sensibilidad escalar (STi y vectorial (STi_vec)). Al utilizar la función *gsua_plot* y los índices de sensibilidad, se pueden obtener gráficos que muestran la importancia de los parámetros en porcentaje (*'Pie'*) y en el tiempo (*'TotalSensitivityArea'*).

Código 10: Análisis de sensibilidad de los intervalos creados a partir de la ampliación del 1 % de la mediana.

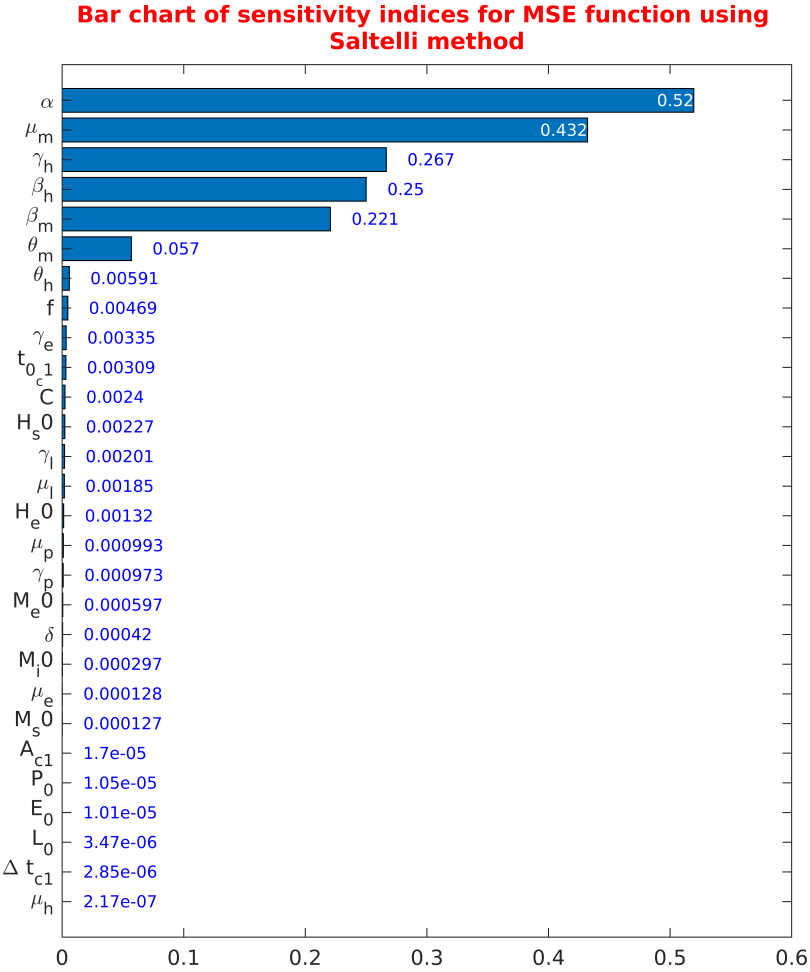
```

1 % Analisis de sensibilidad
2 [T,J,Y]=gsua_sa(M,T, 'SensMethod', 'Saltelli');
3 %Torta de indices de sensibilidad global (STi)
4 figure
5 gsua_plot( 'Pie',T,T.STi)
6 %Grafico de barras del valor de los STi
7 figure
8 gsua_plot( 'Bar',T,T.STi)
9 %Grafico de indices STi vectoriales
10 figure
11 gsua_plot( 'TotalSensitivityArea',T,T.STi_vec, xdata);

```

Como se observa en la figura 26(a), los parámetros más importantes en el enfoque escalar son α , μ_m , γ_h , β_h y β_m , mientras que los demás parámetros ($\Sigma(23\text{factores})$) no son importantes en el modelo. La figura 26(b) muestra que cerca del 50 % del modelo es explicado por parámetros relacionados con la mortalidad del mosquito (α y μ_m). En la figura 26(c), que representa la importancia de los parámetros a lo largo del tiempo, se observa que la clasificación de los índices escalares se mantiene y, adicionalmente, aparece un parámetro extra en la semana 36. Dicho parámetro corresponde a la fecha inicial de la acción de control químico efectuada en el municipio ($t_{0_{c1}}$), y su importancia se mantiene durante el número de semanas en que persiste el efecto residual (Δt_{c1}).

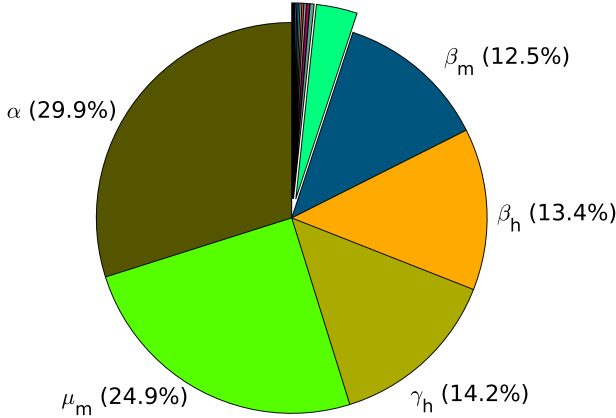
Figura 26: Análisis de sensibilidad global para intervalos de confianza obtenidos a partir del 1 % de la curva nominal estimada.



(a) Gráfica de barras del valor de los índices escalares para cada parámetro.

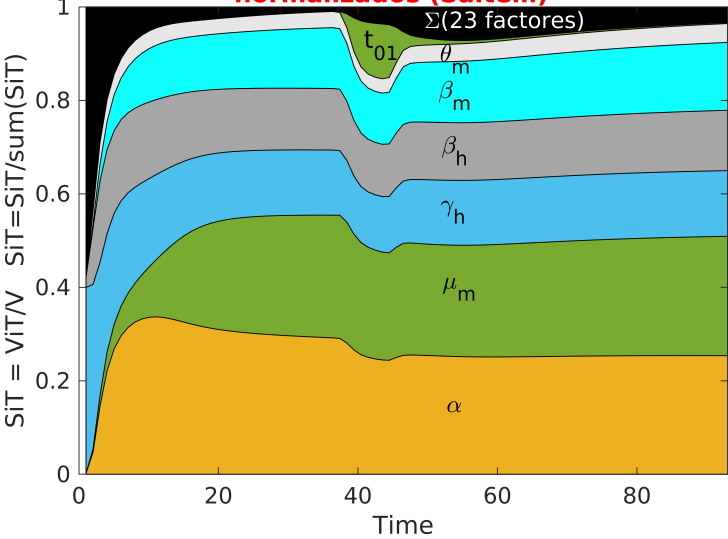
Indices de sensibilidad escalares (Saltelli)

Σ (23 Factores) = 5.07%



(b) Gráfica de torta del porcentaje para índices escalares.

Indices de sensibilidad vectoriales normalizados (Saltelli)



(c) Gráfica de área vectorial para índices vectoriales normalizados.

El análisis de sensibilidad vectorial revela que el comportamiento a largo plazo del sistema depende casi exclusivamente de los valores de 6 de los 29 parámetros, pero durante los procesos de perturbación (dados por el tiempo inicial de la simulación o el tiempo de efecto del pulso de control) los 23 parámetros con poca relevancia juegan un papel más importante.

Estos resultados sugieren que el modelo podría ser reducido o que varios parámetros podrían ser fijados sin afectar considerablemente el ajuste del modelo. Parece ser que la dinámica de los estadios inmaduros del vector no aporta mayor información a la dinámica de la epidemia (excepto para su inicio), lo cual concuerda con la interpretación del R_0 y su cálculo por medio del enfoque de la matriz de la siguiente generación [183]. En ese orden de ideas, parece que el proceso de la epidemia parte de un punto alejado del equilibrio del sistema donde casi todos los parámetros desempeñan un papel y, luego, el sistema es llevado a un punto de equilibrio mayoritariamente determinado por 6 de los parámetros, donde el papel más importante corresponde a la mortalidad del vector y al aumento de la mortalidad en los vectores expuestos al virus. Lo anterior es bastante relevante y concuerda con lo que puede esperarse de las enfermedades transmitidas por vectores: lo que mayoritariamente determina la dinámica de la epidemia es la longevidad del vector, su capacidad de transmitir e infectarse por el virus, y la duración de la infección en el hospedero.

Resumiendo: los brotes epidémicos parecen estar determinados por cambios drásticos en la dinámica del vector y, una vez ha empezado el brote, lo fundamental es aumentar la mortalidad del vector y reducir la exposición entre el mismo y los hospederos de la enfermedad. De esta manera, el mejor método para controlar los brotes epidémicos consistiría en estrategias de prevención basadas en controlar la dinámica del vector (limpieza de criaderos, etc.), fumigaciones y cuarentena, una vez se ha declarado el brote epidémico.

Simulación de diferentes escenarios de control

En esta sección se simulan dos escenarios epidémicos utilizando los parámetros nominales obtenidos previamente. En primer lugar, se evalúa el efecto de la fumigación al variar el momento inicial de la aplicación de dicho control ($t_{0_{c_i}}$). En segundo lugar, se simula una entrada tipo pulso que representa el efecto de la vacunación sobre una población (u_v), con la que se remueven humanos susceptibles y se transfieren a la fase de humanos recuperados.

Como se muestra en el código 11, para simular la fumigación tardía y anticipada como un análisis de incertidumbre se fijan todos los parámetros y se generan familias aleatorias de $t_{0_{c_i}}$ a partir del aumento o disminución en un 30 % respecto a sus valores originales. Como se ve en las figuras 27(a) y 27(b), dichas familias son simuladas y contrastadas con los datos reales. Para el primer caso (27(a)), se puede observar que al realizar una fu-

migación temprana la incidencia del dengue disminuye en gran medida; por otro lado, al realizar una fumigación tardía (27(b)) el número de humanos infectados aumenta respecto al número de casos originales reportados. Por lo tanto, si la campaña de fumigación se hubiera realizado con anterioridad, siguiendo el criterio de canal endémico [182], la epidemia hubiera sido más corta y el número de afectados menor.

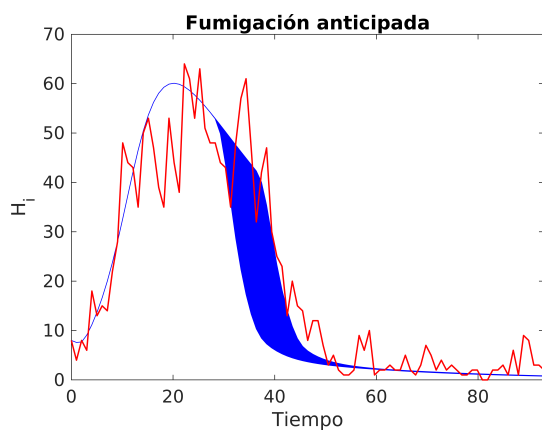
Código 11: Simulación de escenario de control: fumigación anticipada o tardía respecto a la fecha de fumigación estimada.

```

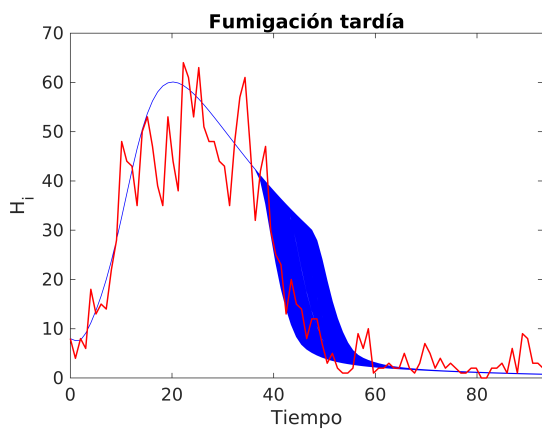
1 N=1000; %Numero de simulaciones
2 %Creacion de matriz de dimension N*NumParams con valores de mediana
3 Parameters= repmat (Median,N);
4 %Porcentaje minimo y maximo de inicio de fumigacion
5 Mint0=[36/1.3 36];
6 Maxt0=[36 36*1.3];
7 %Simulacion de escenarios de fumigacion
8 for i=1:2
9     %Momento de fumigacion aleatorio entre Mint0 y Maxt0
10    t0 = Mint0(i) + (Maxt0(i)-Mint0(i)).*rand(N,1);
11    Parameters(26,:)=t0;
12    figure
13    gsua_eval(Parameters,T,xdata);
14    hold on
15    plot(xdata,ydata, 'r')
16    xlabel('Tiempo')
17    ylabel('H_i')
18 end

```

Figura 27: Escenario epidémico: variación en el inicio del efecto químico de la fumigación.



(a) Fumigación temprana, el parámetro $t_{0_{c_1}}$ se mueve entre la semana 28 y 36.



(b) Fumigación tardía, el parámetro $t_{0_{c_1}}$ se mueve entre la semana 36 y 47.

Fuente: Elaboración propia.

Con lo anterior, se puede observar que la fumigación es un método efectivo para reducir un brote epidémico en proceso. Esto se debe a que la entrada de tipo pulso que lo simula afecta directamente la tasa de mortalidad del mosquito, la cual es catalogada como uno de los parámetros más influyentes sobre la salida del sistema (ver sección anterior). Por ende, con dichas simulaciones y teniendo en cuenta el análisis de sensibilidad, es posible suponer que si al aumentar la mortalidad del vector se puede finalizar una epidemia, entonces, al disminuir la mortalidad del mismo (debido a factores externos como cambios favorables en la temperatura y humedad) puede haber un aumento en la población de mosquitos y en el número de casos de dengue, siendo un desencadenante de epidemias.

Finalmente, se presenta el escenario de vacunación, el cual se simula como un efecto de tipo pulso en el que los humanos susceptibles son vacunados en determinado momento y el efecto de transferencia directa a una fase de recuperación se presenta en semanas específicas. En este caso, el efecto de inmunidad será efectivo en la semana 36 (misma que el efecto de control químico) y dura 7 semanas aproximadamente (mismo período del efecto residual del control químico); la intensidad de la vacunación (porcentaje de personas inmunizadas) se evalúa con diferentes valores. Para su implementación en Matlab, en primer lugar se crea un modelo con matemática simbólica en el que se define un pulso de vacunación ($vac(t)$) y se excluye el pulso de fumigación (código [12](#)).

Código 12: Definición del modelo (22) en matemática simbólica, utilizando una entrada tipo pulso para simular vacunación

```

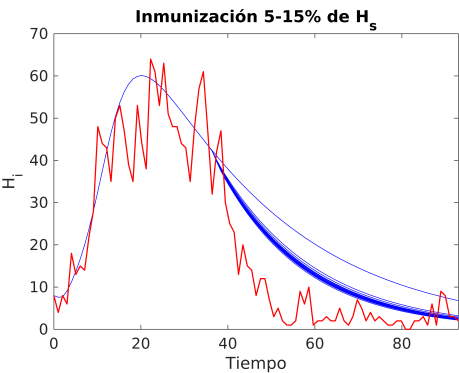
1 %Definicion de estados del sistema
2 syms E(t) L(t) P(t) Ms(t) Me(t) Mi(t) Hs(t) He(t) Hi(t) Hr(t)
3 %Definicion de parametros del sistema
4 syms alpha delta C gamma_e mu_e gamma_l mu_l gamma_p mu_p f...
5     beta_m mu_m theta_m mu_h beta_h theta_h gamma_h...
6     A_cv t0_cv Delta_tcv vac(t);
7 %Definicion del pulso de vacunacion
8 vac(t) = piecewise(t0_cv<=t<=t0_cv+Delta_tcv,A_cv,0);
9 %Modelo incluyendo el pulso de vacunacion
10 ode1 = diff(E) == delta*(1-E/C)*(Ms+Me+Mi) - (gamma_e+mu_e)*E;
11 ode2 = diff(L) == gamma_e*E - (gamma_l+mu_l)*L;
12 ode3 = diff(P) == gamma_l*L - (gamma_p+mu_p)*P;
13 ode4 = diff(Ms) == f*gamma_p*P - beta_m*Hi*Ms/(Hs+He+Hi+Hr) - (mu_m)*Ms;
14 ode5 = diff(Me) == beta_m*Hi*Ms/(Hs+He+Hi+Hr) - (theta_m+alpha*mu_m)*Me;
15 ode6 = diff(Mi) == theta_m*Me - (alpha*mu_m)*Mi;
16 ode7 = diff(Hs) == -beta_h*Mi*Hs/(Ms+Me+Mi) + (He+Hi+Hr)*mu_h-vac(t)*Hs;
17 ode8 = diff(He) == beta_h*Mi*Hs/(Ms+Me+Mi) - (theta_h+mu_h)*He;
18 ode9 = diff(Hi) == theta_h*He - (gamma_h+mu_h)*Hi;
19 ode10 = diff(Hr) == gamma_h*Hi-mu_h*Hr+vac(t)*Hs;

```

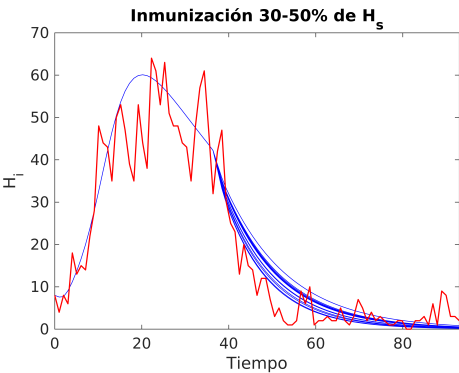
Similar a lo realizado para la simulación del efecto químico en el código 11, el código 13 muestra cómo se obtuvieron los porcentajes de inmunización (A_{cv}) de la población susceptible; dichos valores oscilan entre el 5-15 % para un primer caso (figura 28(a)), y 30-50 % para un segundo caso (figura 28(b)). Comparando ambas figuras se puede observar que entre mayor sea la inmunización de la población de humanos susceptibles, menor será el impacto de la enfermedad sobre la población. Aunque la vacunación sea un método efectivo a largo plazo comparado con la fumigación, es una estrategia bastante costosa, ya que se tendrían que vacunar más de 40,000 personas durante siete semanas de campaña de vacunación. Por lo tanto, sería conveniente encontrar un punto de equilibrio entre diferentes acciones de control como la vacunación (en caso de que se apruebe

una vacuna totalmente efectiva), control químico, limpieza de criaderos, utilización de repelentes y toldillos, entre otros. Dicha combinación de métodos de control puede ser simulada a partir de entradas tipo pulso en el modelo (22).

Figura 28: Efecto de inmunización por vacunación sobre epidemia de dengue.



(a)



(b)

Fuente: Elaboración propia.

Código 13: Simulación de escenario de control: efecto de vacunación sobre cierto porcentaje de la población susceptible

```
1 %Numero de simulaciones por escenario
2 N=1000;
3 Parameters= repmat(Median,N);
4 %porcentaje minimo y maximo de personas inmunes
5 MinVac=[0.05 0.3];
6 MaxVac=[0.15 0.5];
7 %Agrupacion de las ecuaciones del sistema
8 odes=[ode1; ode2 ;ode3; ode4; ode5 ;ode6; ode7; ode8; ode9; ode10];
9 %Agrupacion de los estados del sistema
10 vars=[Hi(t) Hr(t) E(t) L(t) P(t) Ms(t) Me(t) Mi(t) Hs(t) He(t)];
11 %Creacion del objeto tipo tabla
12 [T, Sol]=gsua_dpmt(odes,vars,[0 93], 'SIR', 'range', Ranges, 'output',1, 'nominal', [8;0;
    Median])
13 %Simulacion de escenarios de vacunacion
14 for i=1:2
15     %Amplitud de vacunacion aleatoria entre MinVac y MaxVac
16     Av = MinVac(i) + (MaxVac(i)-MinVac(i)).*rand(N,1);
17     Parameters(11,:)=Av;
18     figure
19     gsua_eval(Parameters,T,xdata);
20     hold on
21     plot(xdata,ydata, 'r')
22     xlabel('Tiempo')
23     ylabel('H_i')
24 end
```

Conclusiones

En este capítulo se utilizó un modelo matemático que describe la transmisión del dengue en una población de humanos, utilizando como caso de estudio la epidemia ocurrida en el 2010 en el municipio de Bello (Colombia). Al implementar dicho modelo y diferentes métodos, fue posible realizar una guía paso a paso de la estimación de parámetros e intervalos de confianza (específicamente, los intervalos *CSB*), junto a los análisis de sensibilidad e incertidumbre que validaron los parámetros más importantes y

los intervalos de confianza, respectivamente. Con esto se pudieron obtener valores de parámetros e intervalos con significado biológico donde los más significativos fueron aquellos relacionados con la mortalidad del vector (α y μ_m) y las probabilidades de infección (β_h). Se mostró que fue posible obtener dichos valores de parámetros al agregar una entrada de tipo pulso que modela el efecto de la fumigación, ya que el pulso separa el efecto del control del valor medio de los parámetros. También se realizaron algunas simulaciones que explican el beneficio de las acciones de control químico y por vacunación, pero empleando un modelo con parámetros más fieles a la realidad.

Los resultados obtenidos con dicha metodología abren paso a otro tipo de preguntas como: a) estimación de parámetros para diferentes brotes epidémicos de un mismo lugar; b) estimación de parámetros e intervalos de confianza para otras zonas endémicas y su comparación con el fin de determinar si son similares; c) utilización de entradas de tipo pulso para otras estrategias de control como la limpieza de criaderos y repelentes; d) evaluación de otras enfermedades transmitidas por vectores como el zika o chikungunya; e) uso de pulsos negativos para modelar las condiciones que favorecen la proliferación de mosquitos, y buscar su correlación con condiciones ambientales históricas conocidas.

Capítulo 6

Modelos basados en individuos

DOI:10.17230/978-958-720-986-0ch6

Mauricio Toro

Introducción

El desarrollo de la tecnología computacional ha hecho posible producir modelos basados en individuos para epidemias, los cuales se han interpretado de una forma más real dada su gran flexibilidad que permite al modelador describir la evolución de la enfermedad y la movilidad de los humanos a nivel individual.

Los modelos basados en individuos permiten modelar el comportamiento de cada individuo, integrar los componentes del sistema y observar las propiedades emergentes del sistema mediante simulación. Ejemplos de predicciones que son posibles para el dengue, a través de estos modelos, son el efecto a largo plazo de una estrategia de vacunación y el efecto de introducir un nuevo virus, como el Chikungunya, en una población. En la siguiente sección, evidenciamos cuatro modelos basados en individuos. Posteriormente, en la sección Métodos, presentamos los métodos usados para construirlos. Después, exponemos los resultados obtenidos al simularlos. Finalmente, para concluir, contrastamos las ventajas y desventajas de los modelos basados en individuos y proponemos trabajos futuros en el área.

En este capítulo analizamos cuatro modelos basados en individuos para enfermedades transmitidas por vectores: dos para efectos de estrategias de vacunación, uno para la introducción de chikungunya en una población y, el último, para el efecto de la propagación de dengue durante una epidemia. Los modelos que presentamos se hicieron para las poblaciones de Bangkok, Tailandia; Yucatán, México; Washington D. C., USA; y Bello (Antioquia), Colombia.

Modelos

Modelo de agentes para Tailandia

Actualmente, hay varios estudios en curso para el desarrollo de una vacuna para dengue [184]. Uno de los grandes problemas que traerá su invención es cómo usar una cantidad limitada para tener el mejor efecto en la población mundial, dada la compleja dinámica de la transmisión del dengue y las interacciones con los sistemas inmunes de las personas con los cuatro serotipos existentes del dengue. Como no es posible vacunar a toda la población que está en riesgo de dengue, que es más de 2,5 billones de personas, se necesita determinar cuáles regiones geográficas y qué grupos de edad son los más adecuados.

Chao *et al* [185], proponen un modelo basado en agentes para simular la transmisión del dengue. En su modelo ellos consideran que cada humano pasa un tiempo en casa y otro tiempo en el trabajo o en la escuela, y que puede ser susceptible, expuesto, infeccioso o recuperado de cada uno de los cuatro serotipos del

dengue. Ellos consideran que los mosquitos viven en los lugares de trabajo y en los hogares, y que infectan al humano por una picadura. También, que los mosquitos se pueden desplazar a los lugares cercanos. En su modelo, tienen en cuenta que los humanos son inmunes a todos los serotipos por 120 días después de recuperarse de una infección. Después de 120 días, según su modelo, los humanos son susceptibles a otros serotipos a los que no han sido expuestos. Ellos modelan que una segunda infección puede tener varios efectos según la edad del humano infectado.

Para este modelo, definen una población sintética. El modelo representa el área de Band Phae en Bangkok, Tailandia. Los autores generan viviendas de acuerdo con los estimados de densidad poblacional y ubican a las personas aleatoriamente, siguiendo la información que se tiene del censo: se tiene en cuenta la distribución de edad y género de las personas en la región. La población sintética tiene 207.591 humanos.

En el modelo, los niños van al colegio. Los colegios y lugares de trabajo son asignados en posiciones aleatorias. Los lugares de trabajo tienen, en promedio, 20 trabajadores que permanecen allí durante la semana laboral. Durante la mañana y la noche, las personas están en casa y el resto del día en el colegio o trabajo. Los individuos infectados que presentan síntomas se quedan en casa durante el día para recuperarse.

Los mosquitos tienden a quedarse en el lugar donde nacen, pero ellos pueden migrar a los lugares adyacentes con una probabilidad fija por día. Ocasionalmente, los mosquitos pueden migrar a una ubicación aleatoria en la ciudad.

Para modelar el tiempo de vida de los mosquitos, utilizan una función de fallo conocida en la literatura, que considera que es exponencial. Algunos otros parámetros del modelo son el tiempo promedio de incubación, la distribución del número de picaduras según la hora del día, la probabilidad de transmisión de persona a mosquito y de mosquito a persona. En el modelo, también se asume que hay una capacidad máxima de mosquitos en un lugar y que está correlacionada con el número de criaderos disponibles en el lugar. Los criaderos fluctúan de acuerdo con la estación del año. En el modelo se considera que, una vez se infecta a un humano, se toman los tiempos de incubación de una distribución empírica. Chao et al. asumen que los síntomas empiezan un día después de volverse infeccioso y que la infección dura cinco días. Los humanos sintomáticos, en el modelo, eligen con una probabilidad del 50 % quedarse o no en casa. Las hospitalizaciones no son representadas dentro del modelo. Para modelar las vacunas consideran tres componentes: la probabilidad de que una vacuna proteja de la infección, la probabilidad de estar sintomático y la probabilidad de que reduzca las infecciones.

El modelo de Tailandia simula epidemias durante varios años. Se considera que la estructura de las familias no cambia durante

el tiempo. El modelo no se ejecuta por más de 10 años para evitar modelos con dinámicas complejas, como son los nacimientos, muertes y matrimonios.

Los resultados obtenidos por [185] son de dos tipos. Primero, simulaciones de un solo año donde presentan los efectos de una vacuna para dengue sobre distintos grupos de edad. Segundo, simulaciones a largo plazo donde muestran los efectos de una vacuna para dengue para distintos grupos de edad a lo largo de un período de 10 años.

Modelo de agentes para Estados Unidos (Washington)

Un tipo de modelos de agentes son los modelos híbridos en los que hay un modelo de ecuaciones diferenciales ordinarias y un modelo de agentes interactuando. Un modelo híbrido de agentes fue desarrollado por para simular una eventual dispersión de chikinguña en Washington D. C. [186]. En el modelo, los mosquitos se asocian a una ubicación; cada ubicación tiene asociada un modelo de ecuaciones diferenciales.

En este modelo, en lugar de modelar cada mosquito como un individuo, se hace como un grupo que se puede mover de un lugar a otro. Los humanos también se mueven. Para simular el modelo, se construye una población sintética de humanos en Washington D. C., de acuerdo con el censo demográfico más reciente. La simulación no considera a los turistas. En [186] utilizan la encuesta nacional de transporte de cada hogar para asignar un itinerario de actividades a los humanos en la simulación.

Los grupos de mosquitos se asocian con un modelo de ecuaciones diferenciales. Los autores varían los parámetros de ese grupo de mosquitos para ver su efecto en una epidemia de chikungunya. Dichos parámetros son los siguientes: el número de mosquito a humano. Cada actividad en un lugar se le asocia un parámetro de exposición a las picaduras, dependiendo si la actividad que realizan los humanos es bajo techo o no.

Los resultados que muestran [186] son para un caso hipotético de infección de chikungunya en Washington D. C. Ellos varían la probabilidad de transmisión, la cantidad de mosquitos y las actividades que realizan los humanos en las cuales pueden estar expuestos a picaduras, y se observa cómo afectan estos cambios al modelo.

Modelo de agentes para México (Yucatán)

Este modelo, al igual que el de Tailandia, considera la problemática de cómo elegir a qué individuos se deberían vacunar una vez exista una vacuna para el dengue. El modelo detalla una representación espacial de la población de la península de Yucatán, México [187]. La población de Yucatán es de aproximadamente 1,8 millones de personas que se mueven entre 375.000 viviendas y 100.000 lugares de trabajo. En el modelo, los autores utilizan imágenes satelitales, climatológicas, censos y datos económicos. Como un ejemplo, para estimar la densidad de población humana en Yucatán, ellos utilizan una imagen nocturna obtenida con un satélite y consideran que en los puntos donde hay luz, hay

humanos viviendo. En su modelo, consideran que los mosquitos tienen una mayor predisposición a picar en el día que en la noche. Este modelo está inspirado en el modelo de agentes desarrollado para Tailandia [185]. Para los datos climáticos, [188] utilizan series de tiempo de datos históricos de temperatura y precipitación de los últimos 35 años.

Los resultados obtenidos por [188] son de dos tipos. Primero, una predicción de los casos de dengue en los próximos 10 años. Segundo, el efecto de un plan de vacunación para diferentes grupos de edad en un período de 1 año y en un período de 20 años. En ambos escenarios se muestra la estimación del RO, que es un índice para determinar la presencia de epidemias.

Modelo de agentes para Colombia (Bello, Antioquia)

El modelo de dengue propuesto para Bello en Colombia [189] es una versión basada en individuos [190]. Para establecer las condiciones iniciales del número de humanos susceptibles, infectados y recuperados, se tuvo en cuenta el último censo de este municipio (2010), en el cual se informa que Bello tiene una población de 403.325 habitantes en el área urbana, de acuerdo con el Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) de Colombia. El tamaño de la población de humanos susceptibles, al principio de la última epidemia que hubo en Bello en 2010, fue estimado en un mapa de riesgo desarrollado por [191]. Arboleda y Townsend 2009 muestran que la probabilidad de infección reportada es de 0,3 en 2008 y 2009, con una desvia-

ción de 0,096; por consiguiente, se determinó que la población de humanos susceptibles está entre 244.402 y 321.734. Las condiciones iniciales para la población infecciosa de humanos son el número de casos reportados al principio de la epidemia de dengue de Bello en 2009: hubo 6 casos reportados en Bello durante la primera semana de epidemia (la semana 51 de 2009). Como existe un subreporte, que afecta hasta el 75 % de los casos [192], en ese modelo, [193] asumen que el número inicial de humanos infecciosos está entre 6 y 24.

El modelo consta de dos grandes partes: el modelo de los mosquitos y el de los humanos. Para los mosquitos, se modelan las fases acuáticas del ciclo de vida: los huevos, larvas y pupas. Existen probabilidades, en el modelo, para mostrar el cambio de huevo a larva, de larva a pupa y de pupa a adulto. Existe también una interacción que ocurre entre los mosquitos y los humanos, y esta es cuando las hembras pican a los humanos. En el modelo solo se consideran hembras, pues son estas quienes transmiten la enfermedad. También se tiene en cuenta que los mosquitos producen un número fijo de 3 huevos y con cierta probabilidad pueden migrar a un lugar vecino en cada ciclo de la simulación.

Los humanos se modelan de la siguiente forma. La dinámica de la transmisión del dengue en los humanos se describe por 3 estados: susceptibles, infecciosos, recuperados y muertos. Existe un parámetro que muestra la probabilidad de que un humano muera por causa de la enfermedad. Los humanos quedan en el estado de expuestos por 3 días; después se vuelven infecciosos.

En el modelo no se considera cómo los humanos pueden infectar a los mosquitos, cuando los mosquitos los pican, ni la migración de los humanos dentro de la ciudad.

Los ecosistemas modelados en epidemiología pueden tener millones de componentes. Para lidiar con este problema, los autores desarrollaron una semántica del comportamiento promedio para sistemas escritos en el lenguaje *SPALPS* [194] para poblaciones con, potencialmente, millones de individuos. La semántica del comportamiento promedio da una aproximación determinista al comportamiento promedio de un sistema, transformando las especificaciones de bajo nivel, a nivel de cada individuo, a ecuaciones de recurrencia de tiempo y espacio discreto. Esta transformación evita tener que calcular todo el espacio de estados del sistema y su complejidad es independiente del tamaño de las poblaciones. Esta semántica para modelos de agentes utiliza la naturaleza estocástica de los sistemas en cuestión y, por consiguiente, la precisión se basa en que el número de agentes sea suficientemente grande. Esta metodología se ilustró con el modelo de agentes de la transmisión del dengue en Bello, Colombia [193].

Para este modelo, [193] no evidencian resultados de simulación. Solo se presentan las ecuaciones del comportamiento promedio para el modelo.

Métodos

En esta sección detallamos dos métodos utilizados en los modelos de agentes que estudiamos en este capítulo: la estimación de parámetros y los métodos formales para la simulación.

Estimación de parámetros en modelos de agentes

Existen diversas formas de estimar parámetros para modelos basados en agentes. Hasta la fecha no existe una única metodología. Aquí, describimos dos ejemplos, uno de la estimación de parámetros de inmunidad y el otro de la estimación de parámetros de infección, ambos fueron desarrollados para el modelo de Tailandia [185].

Estimación de los parámetros de inmunidad

En los modelos de agentes, la inmunidad a diferentes serotipos que puede tener un individuo de una población se estima usando reportes de vigilancia epidemiológica [185]. También, es posible determinar la inmunidad específica que tiene cada grupo de edad. En los modelos se considera que un individuo que ha sido infectado previamente con un serotipo queda permanentemente inmune. Por ejemplo, en Vietnam se tiene una vigilancia epidemiológica de los diferentes serotipos que han circulado desde 1973 hasta 2009 [185]. Para el modelo de agentes de Tailandia, la estimación de estos parámetros se hace usando la información de Tailandia del 2000 al 2009 [185].

Estimación de parámetros de infección

Para estimar los parámetros del modelo relacionados con las dinámicas de una infección, se consideran epidemias que han ocurrido anteriormente. Como referente, para el modelo de Tailandia se consideran las dinámicas de la epidemia de Puerto Rico, de DEVN-2, de 1969 [185]. De los datos de la epidemia de Puerto Rico, se asume que hay 20 mosquitos por cada casa y que la epidemia empieza con 6 individuos infectados [185].

Para estimar el número reproductivo básico (R_0), la probabilidad de transmisión de un mosquito a un humano y la probabilidad de transmisión de un humano a un mosquito, se hace una tabulación donde se miran los posibles valores y se escoge el óptimo para el modelo. De esta forma fue hecho para el modelo de Tailandia [185].

Métodos formales para simulación basada en agentes

Para los modelos basados en individuos, Toro y col. han encontrado que la técnica de model checking probabilístico produce resultados útiles y relevantes para los biólogos. Además, se han desarrollado diversas técnicas que permiten reducir el costo computacional de las simulaciones sin perder precisión en los modelos [195].

A diferencia de las ecuaciones diferenciales, donde hay una única forma de escribir los sistemas de ecuaciones, existen varios lenguajes formales que han sido propuestos en la literatura para construir modelos basados en individuos de sistemas bio-

lógicos y ecológicos. Estas aproximaciones difieren en su tratamiento del tiempo y el espacio, que deben verse como suplementarias una de la otra porque ofrecen distintas visiones y técnicas para el análisis de los sistemas. Por ejemplo, existen cálculos de procesos como el cálculo de las secuencias recurrentes [196] y su extensión espacial [197], los autómatas celulares [198] y las redes de Petri [199]. Los formalismos más estudiados para el modelamiento de ecosistemas son los cálculos de procesos.

Cálculos de procesos: En el dominio de los cálculos de procesos, hay una literatura muy interesante en la aproximación del comportamiento promedio de un sistema probabilístico. Como un ejemplo, el cálculo síncrono con pesos de sistemas concurrentes comunicantes (WSCCS) fue extendido con una semántica de comportamiento promedio para analizar el comportamiento promedio de los sistemas modelados con él [200]. Otro cálculo de procesos probabilístico, que ha sido usado en el modelamiento de sistemas ecológicos, es el álgebra de procesos síncrono con ubicaciones para sistemas poblacionales (s-palps) [201].

Cálculos de procesos de tiempo continuo: En lo que concierne a los cálculos de procesos que trabajan sobre tiempo continuo, hay varias propuestas en la literatura de cálculos de procesos estocásticos. Algunos de estos incluyen al cálculo de sistemas concurrentes comunicantes (CCS) estocástico [202] y el cálculo

estocástico bio-pepa [203], una extensión del álgebra de procesos para evaluación de rendimiento (PEPA) para la biología.

Conclusiones

Los modelos basados en individuos permiten modelar el comportamiento de cada individuo y observar las propiedades emergentes del sistema mediante simulación. Ejemplos de predicciones que son posibles para el dengue, a través de estos modelos, son el efecto a largo plazo de una estrategia de vacunación y el efecto de introducir un nuevo virus, como el chikungunya, en una población.

Los modelos basados en agentes para enfermedades transmitidas por vectores ofrecen una novedosa forma de analizar estos sistemas de naturaleza compleja. Por un lado, permiten modelar a un nivel de detalle muy bajo las interacciones que ocurren entre los vectores y huéspedes. Por otro lado, posibilitan simular situaciones hipotéticas, como una posible epidemia de Chikungunya en Washington D. C., o el efecto de una vacunación en Tailandia dentro de 20 años. También, facilitan el entendimiento de epidemias que ya han ocurrido, como la de dengue de 2009 en Bello, Colombia.

Una desventaja de estos modelos es que la mayoría no tienen una semántica formal que permita garantizar su exactitud. No obstante, en este capítulo detallamos varios formalismos que han sido utilizados para modelos basados en agentes y permiten

razonar matemáticamente el comportamiento del sistema y probar propiedades matemáticas sobre los modelos, aunque conviene aclarar que estos lenguajes formales aún no se han vuelto muy populares debido a la falta de herramientas para simularlos.

Otra desventaja de estos modelos es la dificultad que existe para estimar sus parámetros. Como vimos un modelo basado en agentes tiene cientos de parámetros y, usualmente, solo se conoce una salida –el número de humanos infectados–. Para que los modelos basados en agentes se conviertan en una alternativa efectiva para entender y prevenir enfermedades por vectores, en el futuro, recomendamos desarrollar técnicas eficientes para la estimación de los parámetros, así como el análisis de sensibilidad y de incertidumbre. También, será necesario desarrollar herramientas capaces de simular los diferentes lenguajes formales.

Capítulo 7

Sistemas de alerta temprana para el dengue

DOI:10.17230/978-958-720-986-0ch7

Mauricio Toro y Camilo Londoño López

Introducción

Existen muchas herramientas informáticas para el pronóstico y entendimiento de enfermedades transmitidas por vectores. Para dengue hay una gran variedad. Como un ejemplo, sirven para realizar modelos basados en ecuaciones diferenciales, basados en individuos y basados en información geográfica. A continuación, explicaremos cinco herramientas para el pronóstico y entendimiento de enfermedades transmitidas por vectores: Dengue ME, EpiSimS, LIRAA, LAIS y APEETVE.

Herramientas para el pronóstico

Dengue ME

Es una herramienta de código libre, implementada sobre una base de datos de un sistema de información geográfico, basada en la demografía de los humanos, la movilidad de los humanos, el paisaje urbano y la transmisión del dengue [204]. La motivación que tuvieron sus autores para desarrollar Dengue ME es que los cambios sociales y demográficos contribuyeron al incremento de casos de dengue. Lima y col. argumentan que aun cuando

existen varios modelos para modelar la dinámica poblacional del vector de dengue y la transmisión del dengue, hay un problema [204]: El problema es que, en general, se representan las poblaciones de forma homogénea y se escalan a varias poblaciones (modelos de meta poblaciones) o introducir heterogeneidad espacial requiere una gran dosis de programación muy eficiente.

Los modelos de Dengue ME pueden ser implementados con múltiples escalas espaciales y múltiples paradigmas de modelamiento, incluyendo ecuaciones diferenciales, agentes, autómatas celulares y modelos híbridos [204]. Todos estos modelos se programan en el lenguaje de programación Terra ML.

Dengue ME fue usado para explorar el impacto local que pueden tener estrategias de intervención en Ilha do Governador (una isla en Río de Janeiro, Brasil). Con Dengue ME se realizó una comparación del crecimiento de la población del vector sin aplicar un adulticida y aplicándolo.

EpiSimS

El Sistema de Simulación de Epidemias (EpiSimS, por sus siglas en Inglés) permite modelar el movimiento de humanos de manera detallada, variables demográficas, ubicación realista de los lugares de la ciudad y los negocios, así como una infección progresiva utilizando modelos basados en individuos [186]. Los mosquitos se representan como una nube asociada a una ubicación. Cada nube tiene asociada un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias. La dinámica del mosquito y los parámetros

que tiene se asocian a las características del lugar. Como una prueba de concepto, esta herramienta fue usada para simular el esparcimiento de Chikungunya en Washington D. C.

EpiSimS es una herramienta que combina dos tipos de información: localizaciones discretas, localización de los individuos entre las localizaciones. Utiliza el método de Runge-Kutta para aproximar la solución de cada sistema de ecuaciones diferenciales.

LIRAA

Índice de infección de *Aedes Aegypti* Rápido (LiRAa, por sus siglas en Inglés) es una herramienta que permite visualizar una epidemia de *Aedes Aegypti* en espacios urbanos utilizando datos demográficos gubernamentales [205]. Se utilizó para visualizar la información de una epidemia de *Aedes Aegypti* en la municipalidad de Cuiabá, Brasil, basada en la selección y análisis de datos de acceso abierto.

LAIS

Es un simulador de la dinámica poblacional del *Aedes Aegypti* basado en individuos [206]. Esta herramienta permite simular la dinámica poblacional y las estrategias de control. Los agentes modelan los principales aspectos de la ecología y comportamiento de los mosquitos, así como elementos del ambiente que son implementados en una capa dinámica que obedece a leyes físicas.

APEETVE

En esta aplicación se pueden integrar diversas herramientas para el pronóstico y entendimiento de dengue en una aplicación web alojada en un servidor, de fácil uso, y disponible para unidades epidemiológicas. En particular, sirve para calcular el canal endémico, y otra para georreferenciación y agrupamiento de casos. Una novedad de esta herramienta es el manejo de autenticación, cuentas que permite manejar de forma segura y privada la información que se ingresa a ella.

APPETVE se encuentra disponible en <http://epidemiologia.eafit.edu.co>.

Métodos para desarrollar APEETVE

En esta sección detallamos las herramientas utilizadas para desarrollar APEETVE.

Python

APEETVE está desarrollada en Python. Python es un lenguaje interpretado, orientado a objetos de alto nivel. Tiene un sistema dinámico de tipos e incluye estructuras de datos de alto nivel, que lo hace muy atractivo para el desarrollo rápido de aplicaciones. El intérprete de Python permite que sea fácilmente extensible y está disponible en código abierto, lo cual facilita su extensión.

Python es utilizado habitualmente en aplicaciones de computación científica porque existe un gran ecosistema alrededor de

él. Adicionalmente, la sintaxis de Python es concisa y clara. Otra razón para elegir Python es la cantidad de librerías desarrolladas por terceros para computación numérica.

Bottle

Es un micro web-framework para Python que destaca por ser rápido, simple y liviano. Se distribuye como una librería de Python de un solo archivo, y sin dependencias más allá de las que expone la librería estándar de Python.

Mapbox

Es una plataforma para desarrollar aplicaciones web y móviles que utilicen georreferenciación. Mapbox fue utilizada para desarrollar el módulo de georreferenciación de APEETVE. Permite incluir funcionalidades como mapas, búsqueda y navegación. Utiliza información de comunidades de datos abiertos como OpenStreetMap al igual que información de socios comerciales y de sus usuarios.

Numpy, SciPy y Matplotlib

NumPy es una librería fundamental para la computación científica en Python. Fue utilizada para desarrollar el módulo de simulación de ecuaciones diferenciales de APPEETVE. NumPy contiene una muy buena definición de arreglos multidimensionales, integración con código de Fortran y C/C++.

NumPy le da a Python una funcionalidad comparable con Matlab, que permite escribir programas rápidos mientras las operaciones estén basadas en operaciones sobre arreglos y matrices, en lugar de escalares. En comparación con Matlab, la diferencia es que este ofrece una gran cantidad de paquetes, como Simulink. Adicionalmente, Python incluye paquetes como SciPy, la cual es una librería con más funcionalidades al estilo de Matlab; y Matplotlib, que las funcionalidades de Matlab para visualización de datos y gráfica de modelos y funciones.

Módulos de APEETVE

En esta sección se describen los módulos de APEETVE.

Datos para procesamiento en cada módulo

Este es el módulo encargado de administrar la base de datos. Sus funciones son las siguientes:

- Cargar archivos en la plataforma (solo el usuario con rol de Editor puede cargar archivos de Excel)
- Modificar o eliminar los archivos existentes
- Descargar datos de casos

Simulador para el control de la enfermedad

Este simulador está basado en un modelo matemático de ecuaciones diferenciales. Permite simular una epidemia de dengue y

una acción de control por fumigación. El valor inicial de la fumigación está establecido donde realmente ocurrió, pero es posible seleccionar otra semana, otra duración y otra intensidad de fumigación para ver, por ejemplo, qué hubiera pasado si la fumigación se hubiera hecho antes o después de la fecha en la que realmente sucedió.

Al presionar Simular se obtiene en la parte inferior de la pantalla la gráfica de la salida del modelo con los parámetros escogidos; adicionalmente, se muestra sobre la misma gráfica la acción de control por fumigación realizada. Sus funciones son las siguientes:

- Cambiar los parámetros del modelo
- Agregar o remover pulsos de control
- Gráficar la respuesta temporal del modelo

Canal endémico

Es una herramienta que ayuda a detectar la presencia atípica de casos de una enfermedad en una región y tiempo determinados. Hay varias metodologías para calcularlo y en todas ellas se logra establecer un límite inferior, un promedio y un límite superior. La región que se encuentra por debajo del límite inferior se denomina zona de éxito; la región comprendida entre la media y el límite inferior se denomina zona de seguridad; la región comprendida entre el límite superior y la media se denomina zona de alerta; y finalmente la región por encima del límite superior

se denomina zona epidémica. Los métodos de este módulo son los siguientes:

- Método de los cuartiles
- Método de los promedios móviles
- Método de los intervalos de confianza

Mapa de riesgo

Permite hacer un análisis por comunas cuán grave es el impacto de los casos según los índices de frecuencia y duración. También, a través de él se puede hacer el análisis por un año en específico o todos a la vez.

Georreferenciación de casos

Este módulo permite visualizar en el mapa de la región los casos individuales o por clúster. Sus funciones son las siguientes:

- Vista por comunas
- Agrupación por años
- Agrupación por semanas
- Calcular densidad de casos en un polígono

Predicción de casos de la enfermedad

Es una herramienta que ayuda a predecir los casos de dengue en un tiempo futuro.

Hay varias metodologías para calcularlo, y para todas ellas se necesitan tener los casos anteriores, la temperatura promedio y las búsquedas de la palabra dengue en Google. La gráfica muestra los casos y la predicción con el método seleccionado. Los métodos son los siguientes:

- Regresión Lasso
- Regresión lineal
- K-vecinos más cercanos (regresión)
- Máquina de soporte vectorial (lineal)
- Gradient Boosting Regression

Conclusiones

Existen muchas herramientas para el pronóstico y entendimiento de enfermedades transmitidas por vectores. En particular, para dengue, hay una gran variedad. Como un ejemplo, existen herramientas para realizar modelos basados en ecuaciones diferenciales, basados en individuos, y basados en información geográfica. Infortunadamente, la gran mayoría de esas herramientas no están disponibles en forma de una aplicación web y es necesario un alto conocimiento de informática para poder instalarlas y configurarlas. Otro problema es que muchas de esas herramientas no han sido pensadas para trabajar con datos reales

y recibir los datos en los formatos que utilizan las unidades epidemiológicas o no trabajan con los datos que exige la Organización Mundial de la Salud para el control de esta enfermedad; por ejemplo, datos de casos por semana epidemiológica y de criaderos del vector.

La herramienta APEETVE se pueden integrar diversas herramientas para el pronóstico y entendimiento de dengue en una aplicación web alojada en un servidor, de fácil uso, y disponible para unidades epidemiológicas. En particular, presentamos una herramienta para calcular el canal endémico, y otra para georreferenciación y agrupamiento de casos. Una novedad de esta herramienta es el manejo de autenticación, cuentas, que permite manejar de forma segura y privada la información que se ingresa a ella.

Referencias

- [1] L. M. Hernández, D. F. Durán, D. A. Buitrago, C. A. Garnica, L. F. Gómez, D. M. Bados, M. P. Bernal, and L. M. Páez, “Epidemiology and geo-referencing of the dengue fever in a hospital of second level in colombia, 2010–2014,” *Journal of Infection and Public Health*, vol. 11, no. 4, pp. 558–565, 2018.
- [2] M. Carabali, J. K. Lim, D. C. Velez, A. Trujillo, J. Egurola, K. S. Lee, J. S. Kaufman, L. J. DaSilva, I. D. Velez, and J. E. Osorio, “Dengue virus serological prevalence and seroconversion rates in children and adults in medellin, colombia: implications for vaccine introduction,” *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 58, pp. 27–36, 2017.
- [3] S. Bos, G. Gadea, and P. Despres, “Dengue: a growing threat requiring vaccine development for disease prevention,” *Pathogens and Global Health*, vol. 112, no. 6, pp. 294–305, 2018. PMID: 30213255.
- [4] E. S. Paixão, M. G. Teixeira, and L. C. Rodrigues, “Zika, chikungunya and dengue: the causes and threats of new and re-emerging arboviral diseases,” *BMJ Global Health*, vol. 3, no. Suppl 1, 2018.

- [5] J. Screation, Gavin y Mongkolsapaya, “Which dengue vaccine approach is the most promising, and should we be concerned about enhanced disease after vaccination?: The challenges of a dengue vaccine.,” *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, no. 6, p. a029520, 2018.
- [6] F. Jacky, M. A. Diosa-Toro, T. E. Hoornweg, D. P. Van De Pol, S. Urcuqui-Inchima, and J. M. Smit, “Antibody-dependent enhancement of dengue virus infection in primary human macrophages; balancing higher fusion against antiviral responses,” *Scientific reports*, no. 1, pp. 1–13, 2016.
- [7] C. L. Moyes, J. Vontas, A. J. Martins, L. C. Ng, S. Y. Koou, I. Dusfour, J. ã. o. Raghavendra, Kamaraju y Pinto, V. Corbel, J.-P. David, and other, “Contemporary status of insecticide resistance in the major aedes vectors of arboviruses infecting humans.,” *PLoS Neglected Tropical Diseases*, no. 7, p. e0005625, 2017.
- [8] W. F. Silva Martins, L. R. Haines, M. J. Donnelly, and D. Weetman, “Does use of domestic insecticides undermine public health control strategies?,” *The Lancet Regional Health - Americas*, vol. 45, p. 101076, 2025.
- [9] G. Benelli, C. L. Jeffries, and T. Walker, “Biological control of mosquito vectors: past, present, and future. insects,” *Insects*, no. 4, p. 52, 2016.

- [10] G. Rodríguez, Raúl Castro y Carrasquilla, A. Porras, K. Galera-Gelvez, J. G. L. Yescas, and J. A. Rueda-Gallardo, "The burden of dengue and the financial cost to colombia, 2010-2012," *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, no. 5, pp. 1065–1072, 2016.
- [11] J. N. Eisenberg, M. A. Brookhart, G. Rice, M. Brown, and J. M. Colford Jr, "Disease transmission models for public health decision making: analysis of epidemic and endemic conditions caused by waterborne pathogens.," *Environmental health perspectives*, vol. 110, no. 8, pp. 783–790, 2002.
- [12] F. Sanchez, L. Barboza, and P. Vásquez, "Parameter estimates of the 2016-2017 zika outbreak in costa rica: an approximate bayesian computation (abc) approach," *arXiv preprint arXiv:1812.09263*, 2018.
- [13] B. Tang, Y. Xiao, and J. Wu, "Implication of vaccination against dengue for zika outbreak," *Scientific reports*, vol. 6, no. 1, pp. 1–14, 2016.
- [14] M. Burattini, M. Chen, A. Chow, F. Coutinho, K. Goh, L. Lopez, S. Ma, and E. Massad, "Modelling the control strategies against dengue in singapore," *Epidemiology & Infection*, vol. 136, no. 3, pp. 309–319, 2008.
- [15] J. Z. Farkas, S. A. Gourley, R. Liu, and A.-A. Yakubu, "Modelling wolbachia infection in a sex-structured mosquito

- population carrying west nile virus,” *Journal of mathematical biology*, vol. 75, no. 3, pp. 621–647, 2017.
- [16] H. Hughes and N. F. Britton, “Modelling the use of wolbachia to control dengue fever transmission,” *Bulletin of mathematical biology*, vol. 75, no. 5, pp. 796–818, 2013.
- [17] P. Guo, T. Liu, Q. Zhang, L. Wang, J. Xiao, Q. Zhang, G. Luo, Z. Li, J. He, Y. Zhang, *et al.*, “Developing a dengue forecast model using machine learning: A case study in china,” *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 11, no. 10, p. e0005973, 2017.
- [18] F. Ruiz-López, A. González-Mazo, A. Vélez-Mira, G. F. Gómez, L. Zuleta, S. Uribe, and I. D. Vélez-Bernal, “Presencia de aedes (stegomyia) aegypti (linnaeus, 1762) y su infección natural con el virus del dengue en alturas no registradas para colombia,” *Biomédica*, vol. 36, no. 2, pp. 303–308, 2016.
- [19] M. de Salud y Protección Social de Colombia, “Gestión para la vigilancia entomológica y control de la transmisión de dengue,” 2013. <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/DE/gestion-vigilancia-entomologica-dengue.pdf>.
- [20] H. Padmanabha, D. Durham, F. Correa, M. Diuk-Wasser, and A. Galvani, “The interactive roles of aedes aegypti

- super-production and human density in dengue transmission,” *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 6, no. 8, 2012.
- [21] Instituto Nacional de Salud, “Boletín epidemiológico semanal: Semana epidemiológica 46,” 2019.
- [22] Instituto Nacional de Salud, “Boletín epidemiológico semanal: Semana epidemiológica 52,” 2019. <https://www.ins.gov.co/>.
- [23] Á. M. Medina, “El dengue en colombia. epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia.,” *Medicina*, vol. 35, no. 1, pp. 75–76, 2013.
- [24] S. A. Kularatne, “Dengue fever,” *BMJ*, vol. 15, p. h4661, 2015.
- [25] C. P. Simmons, J. Farrar, N. Chau, and B. Wills, “Current concepts dengue,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 366, p. 15, 2012.
- [26] G. Montero, “Biología de aedes aegypti,” 2009. [http://www.produccion-animal.com.ar/fauna/Fauna insectos/79 Aedes aegypti.pdf](http://www.produccion-animal.com.ar/fauna/Fauna%20insectos/79%20Aedes%20aegypti.pdf).
- [27] F. Nelson, D. Holloway, and A. Mohamed, “A laboratory study of cyromazine on aedes aegypti and culex quinquefasciatus and its activity on selected predators of mosquito larvae.,” *Journal of the American Mosquito Control Association*, vol. 2, no. 3, pp. 296–299, 1986.

- [28] F. W. Avila, L. K. Sirot, B. A. LaFlamme, C. D. Rubinstein, and M. F. Wolfner, "Insect seminal fluid proteins: identification and function," *Annual review of entomology*, vol. 56, pp. 21–40, 2011.
- [29] M. E. Helinski, P. Deewatthanawong, L. K. Sirot, M. F. Wolfner, and L. C. Harrington, "Duration and dose-dependency of female sexual receptivity responses to seminal fluid proteins in *aedes albopictus* and *ae. aegypti* mosquitoes," *Journal of insect physiology*, vol. 58, no. 10, pp. 1307–1313, 2012.
- [30] J. B. Richardson, S. B. Jameson, A. Gloria-Soria, D. M. Wesson, and J. Powell, "Evidence of limited polyandry in a natural population of *aedes aegypti*," *The American journal of tropical medicine and hygiene*, vol. 93, no. 1, pp. 189–193, 2015.
- [31] H. Groot, A. Morales, M. Romero, C. Ferro, E. Prías, H. Vidales, B. Buitrago, V. A. Olano, D. Calvache, G. Márquez, *et al.*, "Estudios de arbovirosis en colombia en la década de 1970," *Biomédica*, vol. 16, no. 4, pp. 331–44, 1996.
- [32] I. D. Vélez, M. L. Quiñones, M. Suarez, V. Olano, L. M. Murcia, E. Correa, C. Arévalo, L. Pérez, H. Brochero, and A. Morales, "Presencia de *aedes albopictus* en leticia, amazonas, colombia," *Biomédica*, vol. 18, no. 3, pp. 192–198, 1998.

- [33] F. Méndez, M. Barreto, J. F. Arias, G. Rengifo, J. Munoz, M. E. Burbano, and B. Parra, "Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue–endemic region of colombia," *The American journal of tropical medicine and hygiene*, vol. 74, no. 4, pp. 678–683, 2006.
- [34] G. Rúa-Urbe, C. Suárez-Acosta, V. Londoño, J. Sánchez, R. Rojo, and B. Bello-Novoa, "Primera evidencia de aedes albopictus (skuse)(diptera: Culicidae) en la ciudad de medellín, antioquia-colombia," *Rev Salud Pública Alcaldía de Medellín*, vol. 5, pp. 89–98, 2011.
- [35] J. J. Carvajal, N. A. Honorio, S. P. Díaz, E. R. Ruiz, J. Asprilla, S. Ardila, and G. Parra-Henao, "Detección de aedes albopictus (skuse)(diptera: Culicidae) en el municipio de istmina, chocó, colombia," *Biomédica*, vol. 36, no. 3, pp. 438–446, 2016.
- [36] M. Camacho-Gómez and L. P. Zuleta, "Primer reporte de aedes (stegomyia) albopictus (skuse) en la orinoquía colombiana," *Biomédica*, vol. 39, no. 4, 2019.
- [37] G. F. O'meara, L. F. Evans Jr, A. D. Gettman, and J. P. Cuda, "Spread of aedes albopictus and decline of ae. aegypti (diptera: Culicidae) in florida," *Journal of medical entomology*, vol. 32, no. 4, pp. 554–562, 1995.
- [38] F. Tripet, L. P. Lounibos, D. Robbins, J. Moran, N. Nishimura, and E. M. Blosser, "Competitive reduction by saty-

rization? evidence for interspecific mating in nature and asymmetric reproductive competition between invasive mosquito vectors,” *The American journal of tropical medicine and hygiene*, vol. 85, no. 2, pp. 265–270, 2011.

- [39] S. Z. Aguirre, “Satirización en poblaciones naturales de *aedes aegypti* de medellín, colombia (tesis de pregrado),” 2016.
- [40] M. G. Guzman, D. J. Gubler, A. Izquierdo, E. Martinez, and S. B. Halstead, “Dengue infection,” *Nature reviews Disease primers*, vol. 2, no. 1, pp. 1–25, 2016.
- [41] C. Imai and M. Hashizume, “Systematic review on methodology: time series regression analysis for environmental factors and infectious diseases,” *Tropical medicine and health*, 2014.
- [42] C. W. Morin, A. C. Comrie, and K. Ernst, “Climate and dengue transmission: evidence and implications,” *Environmental health perspectives*, vol. 121, no. 11-12, pp. 1264–1272, 2013.
- [43] S. Naish, P. Dale, J. S. Mackenzie, J. McBride, K. Mengersen, and S. Tong, “Climate change and dengue: a critical and systematic review of quantitative modelling approaches,” *BMC infectious diseases*, vol. 14, no. 1, p. 167, 2014.

- [44] J. A. Usme-Ciro, J. A. Mendez, A. Tenorio, G. J. Rey, C. Domingo, and J. C. Gallego-Gomez, "Simultaneous circulation of genotypes i and iii of dengue virus 3 in colombia," *Virology journal*, vol. 5, no. 1, p. 101, 2008.
- [45] L. A. Villar, D. P. Rojas, S. Besada-Lombana, and E. Sarti, "Epidemiological trends of dengue disease in colombia (2000-2011): a systematic review," *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 9, no. 3, 2015.
- [46] S. Arboleda, N. Jaramillo-O, and A. T. Peterson, "Spatial and temporal dynamics of aedes aegypti larval sites in bello, colombia," *Journal of Vector Ecology*, vol. 37, no. 1, pp. 37–48, 2012.
- [47] C. Romero-Vivas, C. Leake, and A. Falconar, "Determination of dengue virus serotypes in individual aedes aegypti mosquitoes in colombia.," *Medical and veterinary entomology*, vol. 12, no. 3, pp. 284–288, 1998.
- [48] L. L. Quintero-Herrera, V. Ramírez-Jaramillo, S. Bernal-Gutiérrez, E. V. Cárdenas-Giraldo, E. A. Guerrero-Matituy, A. H. Molina-Delgado, C. P. Montoya-Arias, J. A. Rico-Gallego, A. C. Herrera-Giraldo, S. Botero-Franco, *et al.*, "Potential impact of climatic variability on the epidemiology of dengue in risaralda, colombia, 2010–2011," *Journal of infection and public health*, vol. 8, no. 3, pp. 291–297, 2015.

- [49] F. S. Chang, Y. T. Tseng, P. S. Hsu, C. D. Chen, I. B. Lian, and D. Y. Chao, "Re-assess vector indices threshold as an early warning tool for predicting dengue epidemic in a dengue non-endemic country," *PLoS Negl Trop Dis*, vol. 9, no. 9, p. e0004043, 2015.
- [50] L. Sanchez, J. Cortinas, O. Pelaez, H. Gutierrez, D. Concepción, and P. Van Der Stuyft, "Breteau index threshold levels indicating risk for dengue transmission in areas with low aedes infestation," *Tropical Medicine & International Health*, vol. 15, no. 2, pp. 173–175, 2010.
- [51] L. Sanchez, V. Vanlerberghe, L. Alfonso, M. del Carmen Marquetti, M. G. Guzman, J. Bisset, and P. Van Der Stuyft, "Aedes aegypti larval indices and risk for dengue epidemics," *Emerging infectious diseases*, vol. 12, no. 5, p. 800, 2006.
- [52] L. R. Bowman, S. Runge-Ranzinger, and P. McCall, "Assessing the relationship between vector indices and dengue transmission: a systematic review of the evidence," *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 8, no. 5, 2014.
- [53] D. P. O. de Melo, L. R. Scherrer, and A. E. Eiras, "Dengue fever occurrence and vector detection by larval survey, ovitrap and mosquitrap: a space-time clusters analysis," *PloS one*, vol. 7, no. 7, 2012.
- [54] E. Descloux, M. Mangeas, C. E. Menkes, M. Lengaigne, A. Leroy, T. Tehei, L. Guillaumot, M. Teurlai, A.-C. Gou-

- rinat, J. Benzler, *et al.*, “Climate-based models for understanding and forecasting dengue epidemics,” *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 6, no. 2, 2012.
- [55] D. Focks, “A review of entomological sampling methods and indicators for dengue vectors [internet],” *Dengue Bulletin*, 2004.
- [56] J. Farrar, D. Focks, D. Gubler, R. Barrera, M. Guzman, C. Simmons, S. Kalayanarooj, L. Lum, P. McCall, L. Lloyd, *et al.*, “Towards a global dengue research agenda,” *Tropical Medicine & International Health*, vol. 12, no. 6, pp. 695–699, 2007.
- [57] W. Tun-Lin, B. Kay, A. Barnes, and S. Forsyth, “Critical examination of aedes aegypti indices: correlations with abundance,” *The American journal of tropical medicine and hygiene*, vol. 54, no. 5, pp. 543–547, 1996.
- [58] R. Pérez-Castro, J. E. Castellanos, V. A. Olano, M. I. Matiz, J. F. Jaramillo, S. L. Vargas, D. M. Sarmiento, T. A. Stenström, and H. J. Overgaard, “Detection of all four dengue serotypes in aedes aegypti female mosquitoes collected in a rural area in colombia,” *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 111, no. 4, pp. 233–240, 2016.
- [59] C.-F. Chen, P.-Y. Shu, H.-J. Teng, C.-L. Su, J.-W. Wu, J.-H. Wang, T.-H. Lin, J.-H. Huang, and H.-S. Wu, “Screening of dengue virus in field-caught aedes aegypti and ae-

des albopictus (diptera: Culicidae) by one-step sybr green-based reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay during 2004–2007 in southern taiwan,” *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, vol. 10, no. 10, pp. 1017–1025, 2010.

[60] D. Guedes, M. Cordeiro, M. Melo-Santos, T. Magalhaes, E. Marques, L. Regis, A. Furtado, and C. Ayres, “Patient-based dengue virus surveillance in aedes aegypti from recife, brazil,” *Journal of vector borne diseases*, vol. 47, pp. 67–75, 06 2010.

[61] T. J. Victor, “Detection of dengue viral infections in aedes mosquitoes: an essential tool for epidemiological surveillance,” *Indian Journal of Medical Research*, vol. 129, no. 6, pp. 634–637, 2009.

[62] R. Lanciotti, C. Calisher, D. Gubler, G.-J. Chang, and A. Vorndam, “Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction,” *Journal of clinical microbiology*, vol. 30, pp. 545–51, 04 1992.

[63] R. Maestre-Serrano, D. Gomez-Camargo, G. Ponce-Garcia, and A. E. Flores, “Susceptibility to insecticides and resistance mechanisms in aedes aegypti from the colombian caribbean region,” *Pesticide biochemistry and physiology*, vol. 116, pp. 63–73, 2014.

- [64] I. Fonseca-González, M. L. Quiñones, A. Lenhart, and W. G. Brogdon, "Insecticide resistance status of *aedes aegypti* (l.) from colombia," *Pest management science*, vol. 67, no. 4, pp. 430–437, 2011.
- [65] Y. Granada, A. M. Mejía-Jaramillo, C. Strode, and O. Triana-Chavez, "A point mutation v419l in the sodium channel gene from natural populations of *aedes aegypti* is involved in resistance to λ -cyhalothrin in colombia," *Insects*, vol. 9, no. 1, p. 23, 2018.
- [66] C. B. Ocampo, M. J. Salazar-Terreros, N. J. Mina, J. McAllister, and W. Brogdon, "Insecticide resistance status of *aedes aegypti* in 10 localities in colombia," *Acta tropica*, vol. 118, no. 1, pp. 37–44, 2011.
- [67] L. Santacoloma Varón, B. Chaves Córdoba, and H. L. Brochero, "Susceptibilidad de *aedes aegypti* a ddt, deltametrina y lambdacialotrina en colombia," *Revista Panamericana de Salud Pública*, vol. 27, pp. 66–73, 2010.
- [68] M. C. Atencia, M. de Jesús Pérez, M. C. Jaramillo, S. M. Caldera, S. Cochero, and E. E. Bejarano, "Primer reporte de la mutación f1534c asociada con resistencia cruzada a ddt y piretroides en *aedes aegypti* en colombia," *Biomedica*, vol. 36, no. 3, pp. 432–437, 2016.
- [69] O. A. Aguirre-Obando, A. C. D. Bona, L. Duque, E. Jonny, and M. A. Navarro-Silva, "Insecticide resistance and ge-

netic variability in natural populations of aedes (stegomyia) aegypti (diptera: Culicidae) from colombia,” *Zoologia (Curitiba)*, vol. 32, no. 1, pp. 14–22, 2015.

- [70] D. Chaverra-Rodriguez, N. Jaramillo-Ocampo, and I. Fonseca-González, “Selección artificial de resistencia a lambda-cialotrina en aedes aegypti y resistencia cruzada a otros insecticidas,” *Rev Colomb Entomol*, vol. 38, no. 1, pp. 100–107, 2012.
- [71] F. Díaz-Quijano, A. González-Rangel, A. Gómez-Capacho, R. Espíndola-Gómez, R. Martínez-Vega, and L. Villar-Centeno, “Pluviosidad como predictor de consulta por síndrome febril agudo en un área endémica de dengue,” *Revista de Salud Pública*, vol. 10, pp. 250–259, 2008.
- [72] S. Mattar, V. Morales, A. Cassab, and A. J. Rodríguez-Morales, “Effect of climate variables on dengue incidence in a tropical caribbean municipality of colombia, cerete, 2003–2008,” *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 17, no. 5, pp. e358–e359, 2013.
- [73] M. D. Eastin, E. Delmelle, I. Casas, J. Wexler, and C. Self, “Intra-and interseasonal autoregressive prediction of dengue outbreaks using local weather and regional climate for a tropical environment in colombia,” *The American journal of tropical medicine and hygiene*, vol. 91, no. 3, pp. 598–610, 2014.

- [74] S. Arboleda, A. T. Peterson, *et al.*, “Mapping environmental dimensions of dengue fever transmission risk in the aburrá valley, colombia,” *International journal of environmental research and public health*, vol. 6, no. 12, pp. 3040–3055, 2009.
- [75] A. C. Restrepo, P. Baker, and A. C. Clements, “National spatial and temporal patterns of notified dengue cases, colombia 2007–2010,” *Tropical Medicine & International Health*, vol. 19, no. 7, pp. 863–871, 2014.
- [76] M. A. Johansson, D. A. Cummings, and G. E. Glass, “Multi-year climate variability and dengue—el nino southern oscillation, weather, and dengue incidence in puerto rico, mexico, and thailand: a longitudinal data analysis,” *PLoS medicine*, vol. 6, no. 11, 2009.
- [77] G. Wang, H. Zhang, X. Cao, X. Zhang, G. Wang, Z. He, C. Yu, and T. Zhao, “Using garp to predict the range of aedes aegypti in china,” *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, vol. 45, no. 2, p. 290, 2014.
- [78] V. H. Peña-García, O. Triana-Chávez, A. M. Mejía-Jaramillo, F. J. Díaz, A. Gómez-Palacio, and S. Arboleda-Sánchez, “Infection rates by dengue virus in mosquitoes and the influence of temperature may be related to different endemicity patterns in three colombian cities,” *In-*

ternational journal of environmental research and public health, vol. 13, no. 7, p. 734, 2016.

- [79] A. T. Peterson, C. Martínez-Campos, Y. Nakazawa, and E. Martínez-Meyer, "Time-specific ecological niche modeling predicts spatial dynamics of vector insects and human dengue cases," *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 99, no. 9, pp. 647–655, 2005.
- [80] C. Rotela, F. Fouque, M. Lamfri, P. Sabatier, V. Introini, M. Zaidenberg, and C. Scavuzzo, "Space–time analysis of the dengue spreading dynamics in the 2004 tartagal outbreak, northern argentina," *Acta tropica*, vol. 103, no. 1, pp. 1–13, 2007.
- [81] F. J. Colón-González, C. Fezzi, I. R. Lake, and P. R. Hunter, "The effects of weather and climate change on dengue," *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 7, no. 11, 2013.
- [82] L. Sánchez, D. Pérez, G. Cruz, L. C. Silva, M. Boelaert, and P. Van der Stuyft, "Participación comunitaria en el control de aedes aegypti: opiniones de la población en un municipio de la habana, cuba," *Revista Panamericana de Salud Pública*, vol. 15, pp. 19–25, 2004.
- [83] W. Parks, L. Lloyd, M. Nathan, E. Hosein, A. Odugleh, G. Clark, D. Gubler, C. Prasittisuk, K. Palmer, J.-

- L. San Martín, S. Siversen, Z. Dawkins, and E. Renganathan, "International experiences in social mobilization and communication for dengue prevention and control," *Dengue Bulletin*, vol. 28, 12 2004.
- [84] L. Rueda, "Pictorial keys for the identification of mosquitoes (diptera: Culicidae) associated with dengue virus transmission," *Zootaxa*, vol. 589, 08 2004.
- [85] F. Rossi, S. Bandyopadhyay, M. Wolf, and M. Pavone, "Review of multi-agent algorithms for collective behavior: a structural taxonomy," *IFAC-PapersOnLine*, vol. 51, no. 12, pp. 112–117, 2018.
- [86] M. William H., *Plagues and peoples*. Doubleday Dell Publishing Group, Inc, 1976.
- [87] V. Echeverría, "Girolamo fracastoro and the invention of syphilis], " *História, ciencias, saúde–Manguinhos*, vol. 17, pp. 877–884, 12 2010.
- [88] J. J. Carvajal, N. A. Honorio, S. P. Díaz, E. R. Ruiz, J. Asprilla, S. Ardila, and G. Parra-Henao, "Detección de *aedes albopictus* (skuse)(diptera: Culicidae) en el municipio de istmina, chocó, colombia," *Biomédica*, vol. 36, no. 3, pp. 438–446, 2016.
- [89] E. Descloux, M. Mangeas, C. E. Menkes, M. Lengaigne, A. Leroy, T. Tehei, L. Guillaumot, M. Teurlai, A.-C. Gourinat, J. Benzler, *et al.*, "Climate-based models for unders-

- tanding and forecasting dengue epidemics,” *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 6, no. 2, 2012.
- [90] J. Graunt, “Sobre las tablas de mortalidad, su inicio y su progreso,” *Salud pública Méx*, pp. 575–83, 1989.
- [91] A. Morabia, “Epidemiology: an epistemological perspective,” in *A history of epidemiologic methods and concepts*, pp. 3–125, Springer, 2004.
- [92] W. Farr, “Progress of epidemics,” *Second report of the Registrar General of England and Wales*, pp. 16–20, 1840.
- [93] J. Brownlee, “On the curve of the epidemic,” *British medical journal*, vol. 1, no. 2836, p. 799, 1915.
- [94] J. Brownlee, *Periodicity in Infectious Disease*. Royal Philosophical Society of Glasgow, 1914.
- [95] D. Bernoulli, “Essai d’une nouvelle analyse de la mortalité causée par la petite vérole, et des avantages de l’inoculation pour la prévenir,” *Histoire de l’Acad., Roy. Sci.(Paris) avec Mem*, pp. 1–45, 1760.
- [96] D. J. Daley and J. Gani, *Epidemic modelling: an introduction*, vol. 15. Cambridge University Press, 2001.
- [97] P. D. En’ko, “On the course of epidemics of some infectious diseases,” *International journal of epidemiology*, vol. 18, no. 4, pp. 749–755, 1989.

- [98] W. H. Hamer, *Epidemic disease in England: the evidence of variability and of persistency of type*. Bedford Press, 1906.
- [99] W. O. Kermack and A. G. McKendrick, "A contribution to the mathematical theory of epidemics," *Proceedings of the royal society of london. Series A, Containing papers of a mathematical and physical character*, vol. 115, no. 772, pp. 700–721, 1927.
- [100] R. Ross, *The prevention of malaria*. J. Murray, 1910.
- [101] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. Metz, "On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations," *Journal of mathematical biology*, vol. 28, no. 4, pp. 365–382, 1990.
- [102] C. Castillo-Chavez, K. Cooke, W. Huang, and S. Levin, "Results on the dynamics for models for the sexual transmission of the human immunodeficiency virus," *Applied Mathematics Letters*, vol. 2, no. 4, pp. 327–331, 1989.
- [103] H. W. Hethcote and J. A. Yorke, *Gonorrhea transmission dynamics and control*, vol. 56. Springer, 2014.
- [104] H. Hethcote, "Modeling aids prevention programs in a population of homosexual men," *Modeling the AIDS Epidemic: Planning, Policy and Prediction*, pp. 91–107, 1994.

- [105] F. Hoppensteadt, "An age dependent epidemic model," *Journal of the Franklin Institute*, vol. 297, no. 5, pp. 325–333, 1974.
- [106] H. W. Hethcote, "An immunization model for a heterogeneous population," *Theoretical population biology*, vol. 14, no. 3, pp. 338–349, 1978.
- [107] J. Mena-Lorca and H. Hethcote, "Dynamic models of infectious diseases as regulators of population sizes," *Journal of mathematical biology*, vol. 30, no. 7, p. 693–716, 1992.
- [108] S. Busenberg and K. Cooke, *Vertically transmitted diseases: models and dynamics*, vol. 23. Springer Science & Business Media, 2012.
- [109] F. Brauer, "Models for diseases with vertical transmission and nonlinear population dynamics," *Mathematical Biosciences*, vol. 128, no. 1, pp. 13–24, 1995.
- [110] M. G. Macdonald. G., *The Epidemiology and Control of Malaria*. Amen House, Warwick Square, London E.C.4.: Oxford University Press, 1957.
- [111] K. Dietz, "Transmission and control of arbovirus diseases," *In Proceedings of the Society for Industrial and Applied Mathematics, Epidemiology: Philadelphia*, pp. 104–121, 01 1974.

- [112] J. L. Aron and R. M. May, *The population dynamics of malaria*, pp. 139–179. Boston, MA: Springer US, 1982.
- [113] R. Anderson, H. Jackson, R. May, and A. Smith, “Population dynamics of fox rabies in europe,” *Nature*, vol. 289, pp. 765–71, 03 1981.
- [114] L. Sanchez, J. Cortinas, O. Pelaez, H. Gutierrez, D. Concepción, and P. Van Der Stuyft, “Breteau index threshold levels indicating risk for dengue transmission in areas with low aedes infestation,” *Tropical Medicine & International Health*, vol. 15, no. 2, pp. 173–175, 2010.
- [115] L. A. Rvachev and I. M. Longini, “A mathematical model for the global spread of influenza,” *Mathematical Biosciences*, vol. 75, no. 1, pp. 3–22, 1985.
- [116] N. T. Bailey *et al.*, *The mathematical theory of infectious diseases and its applications*. Charles Griffin & Company Ltd, 5a Crendon Street, High Wycombe, Bucks HP13 6LE., 1975.
- [117] M. J. Keeling and K. T. Eames, “Networks and epidemic models,” *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 2, no. 4, pp. 295–307, 2005.
- [118] M. Bortman, “Elaboración de corredores o canales endémicos mediante planillas de cálculo,” *Revista Panamericana de Salud Pública*, vol. 5, pp. 1–8, 1999.

- [119] J. Cullen, U. Chitprarop, E. Doberstyn, and K. Sombatwattanakul, "An epidemiological early warning system for malaria control in northern thailand," *Bulletin of the World Health Organization*, vol. 62, no. 1, p. 107, 1984.
- [120] M. Hernández, D. Arboleda, S. Arce, A. Benavides, P. A. Tejada, S. V. Ramírez, and Á. Cubides, "Metodología para la elaboración de canales endémicos y tendencia de la notificación del dengue, valle del cauca, colombia, 2009-2013," *Biomédica*, vol. 36, no. 2, pp. 98–107, 2016.
- [121] O. P. de la Salud, "Módulo de principios de epidemiología para el control de las enfermedades," 2002.
- [122] K. Betty and S. Jonathan, *Essentials of Medical Statistics*, vol. 2. Blackwell Science Ltd, 2001.
- [123] DANE, "Departamento administrativo nacional de estadística. colombia. proyecciones de población, por área, según municipios."
- [124] V. Racloz, R. Ramsey, S. Tong, and W. Hu, "Surveillance of dengue fever virus: a review of epidemiological models and early warning systems," *PLoS neglected tropical diseases*, vol. 6, no. 5, p. e1648, 2012.
- [125] T.-H. Wen, N. H. Lin, C.-H. Lin, C.-C. King, and M.-D. Su, "Spatial mapping of temporal risk characteristics to improve environmental health risk identification: a case

- study of a dengue epidemic in taiwan,” *Science of the Total Environment*, vol. 367, no. 2-3, pp. 631–640, 2006.
- [126] M. Parra-Amaya, M. Puerta-Yepes, D. Lizarralde-Bejarano, and S. Arboleda-Sánchez, “Early detection for dengue using local indicator of spatial association (lisa) analysis,” *Diseases*, vol. 4, no. 2, p. 16, 2016.
- [127] R. C. Reiner, T. A. Perkins, C. M. Barker, T. Niu, L. F. Chaves, A. M. Ellis, D. B. George, A. Le Menach, J. R. Pulliam, D. Bisanzio, *et al.*, “A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission: 1970–2010,” *Journal of The Royal Society Interface*, vol. 10, no. 81, p. 20120921, 2013.
- [128] M. Andraud, N. Hens, C. Marais, and P. Beutels, “Dynamic epidemiological models for dengue transmission: a systematic review of structural approaches,” *PloS one*, vol. 7, no. 11, p. e49085, 2012.
- [129] A. M. Stewart-Ibarra, Á. G. Muñoz, S. J. Ryan, E. B. Ayala, M. J. Borbor-Cordova, J. L. Finkelstein, R. Mejía, T. Ordóñez, G. C. Recalde-Coronel, and K. Rivero, “Spatiotemporal clustering, climate periodicity, and social-ecological risk factors for dengue during an outbreak in machala, ecuador, in 2010,” *BMC infectious diseases*, vol. 14, no. 1, p. 610, 2014.
- [130] V. H. Peña-García, O. Triana-Chávez, and S. Arboleda-Sánchez, “Estimating Effects of Temperature on Den-

gue Transmission in Colombian Cities,” *Annals of Global Health*, vol. 83, no. 3-4, pp. 509–518, 2017.

- [131] O. J. Brady, M. A. Johansson, C. A. Guerra, S. Bhatt, N. Golding, D. M. Pigott, H. Delatte, M. G. Grech, P. T. Leisnham, R. Maciel-De-Freitas, L. M. Styer, D. L. Smith, T. W. Scott, P. W. Gething, and S. I. Hay, “Modelling adult *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus* survival at different temperatures in laboratory and field settings,” *Parasites and Vectors*, vol. 6, no. 1, 2013.
- [132] C. d. A. Marques-Toledo, C. M. Degener, L. Vinhal, G. Coelho, W. Meira, C. T. Codeço, M. M. Teixeira, S. Camargo, V. Saraceni, M. Lemos, and F. Coelho, “Dengue prediction by the web: Tweets are a useful tool for estimating and forecasting Dengue at country and city level,” *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 11, p. e0005729, jul 2017.
- [133] S. Del Valle, H. Hethcote, J. M. Hyman, and C. Castillo-Chavez, “Effects of behavioral changes in a smallpox attack model,” *Mathematical biosciences*, vol. 195, no. 2, pp. 228–251, 2005.
- [134] R. M. Anderson, “The role of mathematical models in the study of hiv transmission and the epidemiology of aids,” *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, vol. 1, no. 3, pp. 241–256, 1988.

- [135] Z. Feng and J. X. Velasco-Hernández, “Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever,” *Journal of mathematical biology*, vol. 35, no. 5, pp. 523–544, 1997.
- [136] B. Shulgin, L. Stone, and Z. Agur, “Pulse vaccination strategy in the sir epidemic model,” *Bulletin of mathematical biology*, vol. 60, no. 6, pp. 1123–1148, 1998.
- [137] M. A. Johansson, J. Hombach, and D. A. Cummings, “Models of the impact of dengue vaccines: a review of current research and potential approaches,” *Vaccine*, vol. 29, no. 35, pp. 5860–5868, 2011.
- [138] M. Roberts, V. Andreasen, A. Lloyd, and L. Pellis, “Nine challenges for deterministic epidemic models,” *Epidemics*, vol. 10, pp. 49–53, 2015.
- [139] F. Brauer, “Mathematical epidemiology: Past, present, and future,” *Infectious Disease Modelling*, vol. 2, no. 2, pp. 113–127, 2017.
- [140] H. M. Yang and C. P. Ferreira, “Assessing the effects of vector control on dengue transmission,” *Applied Mathematics and Computation*, vol. 198, no. 1, pp. 401–413, 2008.
- [141] A. Pandey, A. Mubayi, and J. Medlock, “Comparing vector-host and sir models for dengue transmission,”

Mathematical biosciences, vol. 246, no. 2, pp. 252–259, 2013.

- [142] F. Ball, T. Britton, T. House, V. Isham, D. Mollison, L. Pellis, and G. S. Tomba, “Seven challenges for metapopulation models of epidemics, including households models,” *Epidemics*, vol. 10, pp. 63–67, 2015.
- [143] H. W. Hethcote, “The basic epidemiology models: models, expressions for r_0 , parameter estimation, and applications,” in *Mathematical understanding of infectious disease dynamics*, pp. 1–61, World Scientific, 2009.
- [144] D. P. Lizarralde-Bejarano, S. Arboleda-Sánchez, and M. E. Puerta-Yepes, “Understanding epidemics from mathematical models: Details of the 2010 dengue epidemic in bello (antioquia, colombia),” *Applied Mathematical Modelling*, vol. 43, pp. 566–578, 2017.
- [145] L. Esteva and C. Vargas, “Coexistence of different serotypes of dengue virus,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 46, no. 1, pp. 31–47, 2003.
- [146] V. H. Peña-García, O. Triana-Chávez, A. M. Mejía-Jaramillo, F. J. Díaz, A. Gómez-Palacio, and S. Arboleda-Sánchez, “Infection rates by dengue virus in mosquitoes and the influence of temperature may be related to different endemicity patterns in three colombian cities,” *International journal of environmental research and public health*, vol. 13, no. 7, p. 734, 2016.

- [147] J. Heesterbeek and K. Dietz, “The concept of r_0 in epidemic theory,” *Statistica Neerlandica*, vol. 50, no. 1, pp. 89–110, 1996.
- [148] J. A. Heesterbeek, “A brief history of R_0 and a recipe for its calculation,” *Acta Biotheoretica*, vol. 50, no. 3, pp. 189–204, 2002.
- [149] R. J. Smith, J. Li, and D. Blakeley, “The failure of R_0 ,” *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, vol. 2011, 2011.
- [150] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. J. Metz, “On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 28, pp. 365–382, 6 1990.
- [151] O. Diekmann, J. A. Heesterbeek, and M. G. Roberts, “The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models,” *Journal of the Royal Society Interface*, 2010.
- [152] H. Khalil, “Nonlinear systems prentice hall,” *Inc. second edition, USA*, 1996.
- [153] J. K. Hale and H. Koçak, *Dynamics and bifurcations*, vol. 3. Springer Science & Business Media, 2012.
- [154] J. LaSalle, “Some Extensions of Liapunov

- s Second Method,” *IRE Transactions on Circuit Theory*, vol. 7, no. 4, pp. 520–527, 1960.
- [155] F. Brauer and C. Castillo-Chavez, *Mathematical models in population biology and epidemiology*, vol. 1. Springer, 2012.
- [156] E. S. Allman, E. S. Allman, and J. A. Rhodes, *Mathematical models in biology: an introduction*. Cambridge University Press, 2004.
- [157] L. Esteva and C. Vargas, “Analysis of a dengue disease transmission model,” *Mathematical biosciences*, vol. 150, no. 2, pp. 131–151, 1998.
- [158] B. Goh, “Global stability in two species interactions,” *Journal of Mathematical Biology*, vol. 3, no. 3-4, pp. 313–318, 1976.
- [159] B. Goh, “Global stability in many-species systems,” *The American Naturalist*, vol. 111, no. 977, pp. 135–143, 1977.
- [160] P. Van den Driessche, M. Li, and J. Muldowney, “Global stability of seirs models in epidemiology,” *Canadian Applied Mathematics Quarterly*, vol. 7, pp. 409–425, 1999.
- [161] A. Korobeinikov and G. C. Wake, “Lyapunov functions and global stability for sir, sirs, and sis epidemiological models,” *Applied Mathematics Letters*, vol. 15, no. 8, pp. 955–960, 2002.

- [162] J. LaSalle, "Stability theory for ordinary differential equations," *Journal of Differential Equations*, vol. 4, no. 1, pp. 57–65, 1968.
- [163] J. Li, D. Blakeley, *et al.*, "The failure of r_0 ," *Computational and mathematical methods in medicine*, vol. 2011, 2011.
- [164] L. Ljung, *System identification: Theory for the user*. Upper Saddle River: Prentice Hall, second ed. ed., 1999.
- [165] H. M. Yang and C. P. Ferreira, "Assessing the effects of vector control on dengue transmission," *Applied Mathematics and Computation*, vol. 198, no. 1, pp. 401–413, 2008.
- [166] S. T. R. Pinho, C. P. Ferreira, L. Esteva, F. R. Barreto, V. C. Morato e Silva, and M. G. L. Teixeira, "Modelling the dynamics of dengue real epidemics," *Philosophical Transactions of the Royal Society of London A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*, vol. 368, no. 1933, pp. 5679–5693, 2010.
- [167] L. Esteva, G. Gómez, J. Hernández, and M. Zepeda, "Matemáticas y epidemiología," *Ciencias*, no. 24, pp. 57–63, 1991.
- [168] H. M. Yang and C. P. Ferreira, "Assessing the effects of vector control on dengue transmission," *Applied Mathematics and Computation*, vol. 198, no. 1, pp. 401–413, 2008. ISBN: 0096-3003.

- [169] R. M. May, “Uses and abuses of mathematics in biology.,” *Science (New York, N.Y.)*, vol. 303, no. 5659, pp. 790–793, 2004.
- [170] Y. Nagao, U. Thavara, P. Chitnumsup, A. Tawatsin, C. Chansang, and D. Campbell-Lendrum, “Climatic and social risk factors for aedes infestation in rural thailand,” *Tropical Medicine and International Health*, vol. 8, pp. 650–659, July 2003.
- [171] M. R. Dibo, A. P. Chierotti, M. S. Ferrari, A. L. Mendonça, and F. C. Neto, “Study of the relationship between aedes (stegomyia) aegypti egg and adult densities, dengue fever and climate in mirassol, state of são paulo, brazil,” *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, vol. 103, pp. 554–560, Sept. 2008.
- [172] Instituto Nacional de Salud, “Manual del usuario del software SIVIGILA,” 2010.
- [173] World Health Organization, *Indoor residual spraying: An operational manual for IRS for malaria transmission, control and elimination*. World Health Organization, 2nd ed. ed., 2015.
- [174] R. J. Wood, “Between-family variation in sex ratio in the Trinidad (T-30) strain of *Aedes aegypti* (L.) indicating differences in sensitivity to the meiotic drive gene MD,” *Genetica*, vol. 46, no. 3, pp. 345–361, 1976.

- [175] R. Maciel-de Freitas, J. C. Koella, and R. Lourenço-de Oliveira, "Lower survival rate, longevity and fecundity of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) females orally challenged with dengue virus serotype 2," *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 105, no. 8, p. 452, 2011.
- [176] D. Rojas-Diaz, A. Catano-Lopez, and C. M. Velez-Sanchez, "Novel algorithm for confidence sub-contour box estimation: an alternative to traditional confidence intervals," 2019.
- [177] Rojas-Díaz, Daniel and Vélez-Sánchez, Carlos Mario, "drojasd/gsua-csb: Gsua-csb v1.0," 2019.
- [178] A. Saltelli, M. Ratto, T. Andres, F. Campolongo, J. Cariboni, D. Gatelli, M. Saisana, and S. Tarantola, *Global sensitivity analysis: The primer*. Chichester, England: John Wiley & Sons, 2008.
- [179] A. Saltelli, P. Annoni, I. Azzini, F. Campolongo, M. Ratto, and S. Tarantola, "Variance based sensitivity analysis of model output. Design and estimator for the total sensitivity index," *Computer Physics Communications*, vol. 181, pp. 259–270, 2 2010.
- [180] H. M. Yang, M. d. L. d. G. Macoris, K. C. Galvani, and M. T. M. Andrighetti, "Follow up estimation of *Aedes aegypti* entomological parameters and mathematical modellings," *BioSystems*, vol. 103, no. 3, pp. 360–371, 2011.

- [181] R. A. Marinho, E. B. Beserra, M. A. Bezerra-Gusmão, V. d. S. Porto, R. A. Olinda, and C. A. dos Santos, “Effects of temperature on the life cycle, expansion, and dispersion of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in three cities in Paraíba, Brazil,” *Journal of Vector Ecology*, vol. 41, no. 1, pp. 1–10, 2016.
- [182] D. Lizarralde-Bejarano, S. Arboleda-Sánchez, and M. Puerta-Yepes, “Understanding epidemics from mathematical models: Details of the 2010 dengue epidemic in Bello (Antioquia, Colombia),” *Applied Mathematical Modelling*, vol. 43, 2017.
- [183] M. Martcheva, *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. Springer US, 2015.
- [184] M. B. Feinberg and R. Ahmed, “Advancing dengue vaccine development,” *Science*, vol. 358, no. 6365, pp. 865–866, 2017.
- [185] D. L. Chao, S. B. Halstead, M. E. Halloran, and I. M. Longini, Jr., “Controlling dengue with vaccines in thailand,” *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 6, p. 1–11, 10 2012.
- [186] S. M. Mniszewski, C. A. Manore, C. Bryan, S. Y. Del Valle, and D. Roberts, “Towards a hybrid agent-based model for mosquito borne disease,” in *Proceedings of the 2014 Summer Simulation Multiconference*, SummerSim ’14, (San

Diego, CA, USA), pp. 10:1–10:8, Society for Computer Simulation International, 2014.

- [187] T. J. Hladish, C. A. B. Pearson, D. L. Chao, D. P. Rojas, G. L. Recchia, H. Gómez-Dantés, M. E. Halloran, J. R. C. Pulliam, and I. M. Longini, “Projected impact of dengue vaccination in yucatán, mexico,” *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 10, p. 1–19, 05 2016.
- [188] T. J. Hladish, C. A. B. Pearson, D. L. Chao, D. P. Rojas, G. L. Recchia, H. Gómez-Dantés, M. E. Halloran, J. R. C. Pulliam, and I. M. Longini, “Projected Impact of Dengue Vaccination in Yucatán, Mexico,” *PLOS Neglected Tropical Diseases*, vol. 10, pp. 1–19, 8 2016.
- [189] M. Toro, A. Philippou, S. Arboleda, M. Puerta, and C. M. Vélez S., “Mean-field semantics for a process calculus for spatially-explicit ecological models,” in *Proceedings of the Eleventh International Workshop on Developments in Computational Models, Cali, Colombia, October 28, 2015* (C. A. Muñoz and J. A. Pérez, eds.), vol. 204 of *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science*, pp. 79–94, Open Publishing Association, 2016.
- [190] H. M. Yang, M. L. G. Macoris, K. C. Galvani, M. T. M. Andrighetti, and D. M. V. Wanderley, “Assessing the effects of temperature on dengue transmission,” *Epidemiology and infection*, vol. 137, no. 8, pp. 1179–1187, 2009.

- [191] S. Arboleda, N. Jaramillo O., and A. T. Peterson, “Mapping environmental dimensions of dengue fever transmission risk in the Aburrá Valley, Colombia,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 6, no. 12, p. 3040, 2009.
- [192] “Number of reported cases of dengue and dengue hemorrhagic fever (dhf) in the americas, by country.”
- [193] M. Toro, A. Philippou, S. Arboleda, M. Puerta, and C. M. Vélez S., “Mean-field semantics for a process calculus for spatially-explicit ecological models,” in *Proceedings of the Eleventh International Workshop on Developments in Computational Models, Cali, Colombia, October 28, 2015* (C. A. Muñoz and J. A. Pérez, eds.), vol. 204 of *Electronic Proceedings in Theoretical Computer Science*, pp. 79–94, Open Publishing Association, 2016.
- [194] M. Toro, A. Philippou, C. Kassara, and S. Sfenthourakis, “Synchronous Parallel Composition in a Process Calculus for Ecological Models,” in *Proceedings of ICTAC’14*, pp. 424–441, 2014.
- [195] A. Philippou, M. Toro, and M. Antonaki, “Simulation and verification in a process calculus for spatially-explicit ecological models,” *Scientific Annals of Computer Science*, 2013.
- [196] R. Barbuti, A. Maggiolo-Schettini, P. Milazzo, and A. Troina, “A Calculus of Looping Sequences for Mode-

- lling Microbiological Systems,” *Fundamenta Informaticae*, vol. 72, no. 1-3, pp. 21–35, 2006.
- [197] R. Barbuti, A. Maggiolo-Schettini, P. Milazzo, and G. Par-dini, “Spatial Calculus of Looping Sequences,” *Theoreti-cal Computer Science*, vol. 412, no. 43, pp. 5976–6001, 2011.
- [198] Q. Chen, F. Ye, and W. Li, “Cellular-automata-based eco-logical and ecohydraulics modelling,” *Journal of Hydroin-formatics*, vol. 11, no. 3/4, pp. 252–272, 2009.
- [199] J. Kleijn, M. Koutny, and G. Rozenberg, “Petri Nets for Biologically Motivated Computing,” *Scientific Annals of Computer Science*, vol. 21, no. 2, pp. 199–225, 2011.
- [200] C. McCaig, R. Norman, and C. Shankland, “From indivi-duals to populations: A mean field semantics for process algebra,” *Theoretical Computer Science*, vol. 412, no. 17, pp. 1557–1580, 2011.
- [201] M. Toro, A. Philippou, C. Kassara, and S. Sfenthoura-kis, “Synchronous parallel composition in a process cal-culus for ecological models,” in *Proceedings of ICTAC’14*, pp. 424–441, 2014.
- [202] R. De Nicola, D. Latella, M. Loretì, and M. Massink, “Rate-Based Transition Systems for Stochastic Process Calculi,” in *Proceedings of ICALP 2009, LNCS 5556*, pp. 435–446, Springer, 2009.

- [203] S. Benkirane, R. Norman, E. Scott, and C. Shankland, “Measles epidemics and pepa: An exploration of historic disease dynamics using process algebra,” in *Proceedings of FM 2012, LNCS 7436*, pp. 101–115, Springer, 2012.
- [204] T. F. De Lima, R. M. Lana, C. De Senna, G. Tiago, C. T. Codeço, G. S. Machado, S. Ferreira, Lucas, L. C. De Castro Medeiros, and C. A. Davis Junior, “Dengueme: A tool for the modeling and simulation of dengue spatiotemporal dynamics,” *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 13, no. 9, 2016.
- [205] M. da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis, “Levantamento rápido de Índices para aedes aegypti – liraa – para vigilância entomológica do aedes aegypti no brasil: Metodologia para avaliação dos índices de breteau e predial e tipo de recipientes. ministério da saúde..” <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-971791>.
- [206] C. Isidoro, N. Fachada, F. Barata, and A. Rosa, “Agent-based model of aedes aegypti population dynamics,” in *Progress in Artificial Intelligence* (L. S. Lopes, N. Lau, P. Mariano, and L. M. Rocha, eds.), (Berlin, Heidelberg), pp. 53–64, Springer Berlin Heidelberg, 2009.

Sobre los autores

Alexandra Cataño-López

Doctora en Ingeniería Matemática de la Universidad EAFIT y profesora de IU Digital de Antioquia. ORCID: 0000-0003-4370-3382.

Ana Isabel Gutiérrez

Bióloga e integrante del Grupo Biología y Control de Enfermedades Infecciosas (BCEI) de la Universidad de Antioquia.

Ana María Mejía-Jaramillo

Doctora en Biología e integrante del grupo BCEI. También es profesora del Instituto de Biología de la Universidad de Antioquia y de la Universidad Nacional de Colombia, sede Manizales. ORCID: 0000-0003-2125-9858.

Andrea Arévalo-Cortés

Doctora en Biología e integrante del grupo BCEI. ORCID: 0009-0006-1829-3982.

Camilo Londoño López

Ingeniero Matemático de la Universidad EAFIT. ORCID: 0000-0002-3941-7917.

Carlos M. Vélez S.

Doctor en Automática e Informática Industrial de la Universidad Politécnica de Valencia y profesor de la Escuela de Ciencias Aplicadas e Ingeniería de la Universidad EAFIT. ORCID: 0000-0002-1949-9417.

Daniel Rojas Díaz

Escuela de Ciencias Aplicadas e Ingeniería de la Universidad EAFIT. ORCID: 0000-0002-8460-8464.

Diana Paola Lizarralde

Doctora en Ingeniería Matemática de la Universidad EAFIT. También trabaja como investigadora postdoctoral en la Universidad de Oslo. ORCID: 0000-0001-7134-5055.

María de Lourdes Esteva

Profesora de Carrera Titular C del Departamento de Matemáticas de la Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México. ORCID: 0000-0001-7966-1546.

María Eugenia Puerta-Yepes

Docente de la Escuela de Ciencias Aplicadas e Ingeniería, Universidad EAFIT. ORCID: 0000-0002-9991-5125.

Mauricio Toro

Doctor en Computer Science de la Université de Bordeaux. También es docente de la Escuela de Ciencias Aplicadas e Ingeniería de la Universidad EAFIT. ORCID: 0000-0002-7280-8231.

Omar Cantillo-Barraza

Doctor en Biología de la Universidad de Antioquia, integrante del grupo BCEI, profesor del Instituto de Biología de la Universidad de Antioquia. ORCID: 0000-0002-1867-3663.

Omar Triana-Chávez

Doctor en Ciencias Biomédicas de la Universidad de Chile. Profesor Titular del Instituto de Biología de la Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Antioquia y líder grupo BCEI. ORCID: 0000-0001-8031-0225

Sara Zuluaga

Magíster en Biología e integrante del grupo BCEI. ORCID: 0000-0002-9688-4386.

Yurany Granada Garzón

Integrante del grupo BCEI. ORCID: 0000-0002-8243-8289.



Queremos que formes parte de la Editorial EAFIT.
Únete a nuestra comunidad de lectores y
recibe información especial sobre novedades,
lanzamientos y actividades culturales.



Este libro se terminó de imprimir en Transparencia Dúo
para la Editorial EAFIT. Medellín, julio de 2025
Fuente: Caslon 540 normal, *Caslon 540 italic*

La forma más efectiva de reducir el impacto del *Aedes aegypti* sigue siendo la mitigación de su presencia en zonas endémicas. No obstante, los esfuerzos realizados en varios países no han logrado frenar su expansión. El uso exclusivo de control químico conlleva riesgos para la salud humana y promueve la resistencia en los mosquitos, mientras que la liberación de mosquitos infectados con *Wolbachia* requiere acciones complementarias de prevención y participación comunitaria.

En este contexto, los modelos matemáticos son herramientas fundamentales para diseñar estrategias de control integrales ya que permiten identificar condiciones óptimas para determinar los momentos y lugares más adecuados para intervenciones químicas, biológicas, mecánicas o campañas de vacunación, y comprender la dinámica conjunta entre la población de mosquitos y la población humana expuesta. Además, estos modelos pueden contribuir al desarrollo de sistemas de alerta temprana y formular políticas públicas basadas en evidencia.

Este libro ofrece una guía para la toma de decisiones en salud pública mediante la formulación de modelos matemáticos que orientan la selección de estrategias de control y el análisis de temas clave en epidemiología.