

Modelos matemáticos para el entendimiento del dengue

**María Eugenia
Puerta Yepes**
Editora académica




Editorial
EAFIT

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

C pítulo 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 estall  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 ca da 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 permanecería 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].