

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

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.