

Modelo matemático para el control de la transmisión del Dengue

A mathematical model for controlling the spread of dengue

Luis E. López¹, Aníbal Muñoz-Loaiza², Gerard Olivar-Tost³ y José Betancourt-Bethencourt⁴

1 Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Colombia, Manizales-Colombia. lelopezm@unal.edu.co.

2 Facultad de Ciencias Básicas y Tecnologías, Universidad del Quindío. Armenia, Colombia. anibalml@hotmail.com

3 Departamento de Ingeniería Eléctrica y Electrónica y Ciencias Computacionales, Universidad Nacional de Colombia. Manizales, Colombia. golivart@unal.edu.co.

4 Departamento de investigaciones, Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey, Cuba. josebetancourt.cmw@infomed.sld.cu

Recibido 9 Febrero 2012/Enviado para Modificación 26 Mayo 2012/Aceptado 15 Junio 2012

RESUMEN

Objetivo En este trabajo se presenta un modelo matemático que muestra la dinámica de transmisión del dengue, con el objetivo de estudiar el comportamiento de las poblaciones del *Aedes aegypti* y de las personas afectadas. Este modelo puede ser tenido en cuenta por los programas de vigilancia y control a la hora de tomar decisiones.

Métodos El modelo matemático propuesto está representado por ocho ecuaciones diferenciales con retardos constantes. Cada ecuación representa la variación de cada subpoblación tanto en los humanos como en el mosquito transmisor.

Resultados Se presentan dos escenarios de simulación del modelo matemático resueltos mediante un algoritmo implementado en el software MATLAB, con datos obtenidos del Departamento Nacional de Estadísticas de Colombia (DANE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la revisión de literatura. En cada escenario se analizan tanto la población humana como la del mosquito, con la utilización o no de controles.

Conclusiones El modelo matemático propuesto es capaz de simular la dinámica de transmisión del dengue, muestra el comportamiento de las poblaciones del *Aedes aegypti* y de las personas afectadas y puede ser una herramienta a tener en cuenta para apoyar de forma científica la toma de decisiones en los programas de vigilancia y control.

Palabras Clave: Dengue, prevención, control, transmisión, Epidemiología, estadística, datos numéricos (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective A mathematical model is presented in this paper showing the dynamics of dengue transmission. The goal was to study *Aedes aegypti* population behaviour and that of affected people to scientifically support the decision-making involved in surveillance and control programmes.

Methods The proposed mathematical model involved eight differential equations having constant delays; each represented each population's variation either in humans or the mosquito vector.

Results Two of the mathematical model's simulation scenarios are presented; they were solved by means of an algorithm implemented in MATLAB software. The data was obtained from the Colombian Statistics Department (DANE), the World Health Organisation (WHO) and from a review of the pertinent literature. The data regarding human and vector populations was analysed (with and without using controls).

Conclusions The proposed mathematical model was able to simulate the dynamics of dengue transmission; it simulated the population-related behaviour of *Aedes aegypti* and the affected people. This model could be a tool for scientifically supporting surveillance and control programmes' decision-making.

Key Words: Dengue, prevention, control, transmission, statistics, numerical data (source: MeSH, NLM).

El dengue es una enfermedad viral transmitida al hombre por la picadura del mosquito *Aedes aegypti*, se propaga en zonas tropicales y subtropicales por debajo de los 2 200 metros sobre el nivel del mar. Se distinguen tres formas específicas: Dengue Clásico (DC), Dengue Hemorrágico (DH) y Síndrome de Choque por Dengue (SCD), cada una con diversos tipos de gravedad (1).

El mosquito *Aedes aegypti* es de hábitos típicamente domiciliarios, se cría en climas tropicales húmedos y pica con mayor frecuencia entre las 06:00 a 08:00 horas y las 17:00 a 19:00 horas del día. Su ciclo de vida comprende: el huevo, cuatro estados larvarios, un estado de pupa y el mosquito adulto; las tres primeras corresponden a la etapa acuática (mosquito inmaduro) y la última a la etapa aérea (mosquito maduro). La oviposición y los estados larvarios se desarrollan en depósitos de agua, generalmente limpia formados en objetos abandonados o en recipientes destinados al almacenamiento de agua para el consumo humano. Los sitios de cría son superficialmente artificiales: urbanos como cementerios y basurales, o domésticos como neumáticos, floreros, botellas, bebederos de animales, latas abiertas o contenedores de cualquier tipo (2).

En la actualidad, esta enfermedad constituye uno de los problemas más importantes en salud pública en el mundo, exclusivo de los países tropicales, ya que según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que unos 80 millones de personas se infectan anualmente, y cerca de 550 mil enfermos necesitan de hospitalización, 20 mil mueren como consecuencia de esta enfermedad, más de 2 500 millones de personas (dos quintos de la población mundial) corren el riesgo de contagiarse, y más de 100 países tienen transmisión endémica. Sin embargo, los recientes cambios climáticos globales, hacen temer una propagación a regiones hasta ahora libres de la enfermedad y se estima que para el año 2085 habrá cerca de 3 500 millones de personas en riesgo.

En Colombia, en el año 2010 se registraron 157 152 casos de los cuales hubo 217 muertes a causa de esta enfermedad; hasta la fecha del 26 de septiembre de 2011, se han notificado 24 474 casos de los cuales 18 294 son probables y 6 180 son confirmados; de éstos se han registrado 40 muertes confirmadas, 47 muertes en estudio, 62 muertes descartadas y 9 muertes compatibles en los Departamentos de Amazonas 2, Arauca 2, Atlántico 1, La Guajira 2, Sucre 1 y Cesar 1. Se calcula a la semana 37 de 2011 una letalidad nacional del 3,75 % (2).

Aún no se ha aprobado una vacuna que brinde inmunidad temporal o permanente contra todos los serotipos del virus, ya que los conocimientos que se tienen acerca de la patogénesis de la enfermedad y las respuestas inmunitarias protectoras son limitados. Sin embargo, dos vacunas experimentales se encuentran en fase de evaluación clínica en países endémicos, mientras que otras están en fase de desarrollo. Es por eso, que en el momento la única alternativa que se tiene para erradicar la enfermedad, es hacer un control del mosquito transmisor (1,3).

Los factores relacionados a la salud ambiental en base a las necesidades básicas, constituyen prerrequisitos para establecer niveles de mejor salud y son la primera y la más importante defensa contra enfermedades infecciosas. En el caso del dengue, se deben aplicar como estrategia de prevención y control las siguientes acciones: saneamiento ambiental, control de recipientes o llamado también control focal, evaluación entomológica, educación y comunicación de riesgos. Dentro de estas acciones se distinguen tres tipos de control hacia el mosquito: el control Mecánico o también llamado control preventivo, que consiste en la eliminación o limpieza de objetos

que puedan servir como criaderos; el control biológico, que consiste en eliminar al mosquito con ayuda de otros seres vivos (tanto pluricelulares como unicelulares) que sirvan como depredadores; y el control químico, que se aplica directamente al mosquito, ya sea en su etapa acuática o aérea (larvicidas, insecticidas).

El empleo de modelos matemáticos ha crecido en grado significativo en los últimos años y estos han sido de gran ayuda para establecer eficaces medidas de control y erradicación de las enfermedades infecciosas. La Epidemiología actual está en una etapa de transición que va de la identificación de factores de riesgos hacia la identificación de sistemas que generan patrones de enfermedades en las poblaciones (4).

EL MODELO

Para el planteamiento del modelo, asumimos que:

- En la población humana, una persona puede pasar por todos o algunos de los siguientes estados: susceptible (persona sana, no posee la enfermedad), infeccioso (persona que tiene la enfermedad y puede transmitir el virus a mosquitos no portadores) e inmune (persona que se ha recuperado de la enfermedad y tiene inmunidad permanente contra ese serotipo). No se tiene en cuenta la reinfección a otro serotipo.
- En la población del mosquito se distinguen dos grupos: los mosquitos maduros (portadores y no portadores del virus), y los mosquitos inmaduros (huevos, larvas y pupas).
- Una persona susceptible pasa al estado infeccioso, al ser picada por un mosquito maduro portador; mientras que un mosquito no portador (mosquito sano) pasa a ser mosquito portador al picar a una persona infecciosa.

Si $P(t)$ representa el tamaño de cierta población en un cierto tiempo t , entonces $P(t-\tau)$ representa el tamaño de dicha población en un tiempo τ antes de ocurrir el tiempo t y $\frac{dP(t)}{dt}$ o simplemente $\frac{dP}{dt}$, la variación o el cambio de dicha población en el tiempo t . Al número τ se le llama retardo de tiempo constante.

En la Tabla 1 se muestra la definición de las variables y parámetros que se usan en el planteamiento del modelo. La ecuación que describe la

variación o el cambio del número promedio de personas susceptibles a la enfermedad en el tiempo es:

$$\frac{dx_1}{dt} = \eta N - \beta_y(1 - u_1) \frac{y_2}{y_1 + y_2} x_1 - \mu x_1$$

Donde ηN representa el número promedio de personas que ingresan a la población susceptible, $\beta_y(1 - u_1) \frac{y_2}{y_1 + y_2} x_1$ el número de personas susceptibles que se adquieren el virus y son capaces de transmitirlo a mosquitos maduros no portadores, y μx_1 el número de personas susceptibles que mueren por causas naturales. La ecuación para describir el cambio del número promedio de personas infectadas en el tiempo es:

$$\frac{dx_2}{dt} = \beta_y(1 - u_1) \frac{y_2}{y_1 + y_2} x_1 - \theta x_2(t - \tau) - \mu x_2$$

Donde $\theta x_2(t - \tau)$ representa el número de personas infecciosas que se recuperaron de la enfermedad en un tiempo τ , y μx_2 el número de personas infecciosas que mueren por causas naturales (o, a causa de la enfermedad). La ecuación para describir el cambio del número promedio de personas recuperadas en el tiempo es:

$$\frac{dx_3}{dt} = \theta x_2(t - \tau) - \mu x_3$$

Donde μx_3 representa el número de personas recuperadas que mueren por causas naturales.

Por otra parte, la ecuación que describe el cambio del número promedio de mosquitos maduros no portadores en el tiempo es:

$$\frac{dy_1}{dt} = \omega_3 z_3(t - T_3) - \beta_x \frac{x_2}{N} y_1 - (\delta + u_2) y_1$$

Donde $\omega_3 z_3(t - T_3)$ representa el número promedio de pupas que pasaron a ser mosquitos maduros no portadores después de un tiempo T_3 , $\beta_x \frac{x_2}{N} y_1$ el número promedio de mosquitos maduros no portadores que adquirieron el virus, y $(\delta + u_2) y_1$ el número promedio de mosquitos maduros no portadores que mueren por causas naturales o por la aplicación del control. La ecuación para describir el número promedio de mosquitos maduros portadores en el tiempo es:

$$\frac{dy_2}{dt} = \beta_x \frac{x_2}{N} y_1 - (\delta + u_2) y_2$$

Tabla 1. Variables y Parámetros utilizados en el planteamiento del modelo

Variables y parámetros	Descripción
$x_1(t)$	Número promedio de personas susceptibles en un tiempo t
$x_2(t)$	Número promedio de personas infecciosas en un tiempo t
$x_3(t)$	Número promedio de personas con inmunidad a un serotipo en un tiempo t
$y_1(t)$	Número promedio de mosquitos maduros no portadores del virus en un tiempo t
$y_2(t)$	Número promedio de mosquitos maduros portadores del virus en un tiempo t
$z_1(t)$	Número promedio de huevos viables en un tiempo t
$z_2(t)$	Número promedio de larvas viables en un tiempo t
$z_3(t)$	Número promedio de pupas viables en un tiempo t
$N=x_1+x_2+x_3$	Tamaño total de la población humana
$Y=y_1+y_2$	Tamaño total de mosquitos maduros
η	Tasa de personas susceptibles que ingresan a la población
β_y	Probabilidad de transmisión del virus del mosquito al hombre
β_x	Probabilidad de transmisión del virus del hombre al mosquito
θ	Tasa de personas infecciosas que adquieren inmunidad a un serotipo
μ	Tasa de muerte natural en los humanos
δ	Tasa de muerte por factores ambientales del mosquito maduro
ϕ	Tasa de ovoposición de los mosquitos maduros
ω_1	Tasa de huevos que pasan al estado larval
ω_2	Tasa de larvas que pasan al estado de pupa
ω_3	Tasa de pupas que pasan al estado de mosquito maduro
$\varepsilon_1, \varepsilon_2, \varepsilon_3$	Tasas de mortalidad natural de huevos, larvas y pupas, respectivamente
τ	Tiempo que se tardan las personas infecciosas en alcanzar la inmunidad a un serotipo
T_1, T_2, T_3	Tiempos de desarrollo de huevos, larvas y pupas, respectivamente
u_1	Control a la población humana (medidas preventivas)
u_2	Control a mosquitos maduros (insecticida)
u_3	Control a mosquitos inmaduros (Larvicidas ó medidas preventivas)

Donde $(\delta+u_2)y_2$ el número promedio de mosquitos maduros portadores que mueren por causas naturales o por la aplicación del control. La ecuación para describir el número promedio de huevos viables en el tiempo es:

$$\frac{dz_1}{dt} = \phi(y_1 + y_2) - \omega_1 z_1(t - T_3) - (\varepsilon_1 + u_3)z_1$$

Donde $\phi(y_1+y_2)$ representa el número promedio de huevos ovopositados por los mosquitos maduros, $\omega_1 z_1(t-T_3)$ los huevos que pasaron al estado larval en un tiempo T_3 , y $(\varepsilon_1+u_3)z_1$ el número de huevos que no se

desarrollan por causas naturales o por aplicación del control. La ecuación para describir el número promedio de larvas viables en el tiempo es:

$$\frac{dz_2}{dt} = \omega_1 z_1(t - T_3) - \omega_2 z_2(t - T_2) - (\varepsilon_2 + u_3) z_2$$

Donde $\omega_2 z_2(t - T_2)$ representa el número promedio de larvas que pasaron a estado de pupa después de un tiempo T_2 , y $(\varepsilon_2 + u_3) z_2$ el número de larvas que mueren por causas naturales o por aplicación del control. Y la ecuación para describir el número promedio de pupas en el tiempo es:

$$\frac{dz_3}{dt} = \omega_2 z_2(t - T_2) - \omega_3 z_3(t - T_3) - (\varepsilon_3 + u_3) z_3$$

Donde $\omega_3 z_3(t - T_3)$ como se describió anteriormente, y $(\varepsilon_3 + u_3) z_3$ el número de pupas que mueren por causas naturales o por aplicación del control.

Es importante observar que $x_1 + x_2 + x_3 = N$ es la población humana total la cual es constante si $\eta = \mu$, y además, los parámetros $\tau, T_1, T_2, T_3, u_1, u_2$ y u_3 son positivos y $\eta, \beta_y, \beta_x, \theta, \mu, \delta, \phi, \omega_1, \omega_2, \omega_3, \varepsilon_1, \varepsilon_2$ y ε_3 están entre 0 y 1.

Por lo tanto, la dinámica de transmisión de la enfermedad del dengue se modela mediante el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales con retardo: Se presentan dos escenarios de simulación del modelo matemático anteriormente expuesto. Las condiciones iniciales y los valores de los parámetros para el escenario I, se tomaron de forma hipotética, con el objetivo de tener una perspectiva de cómo es el comportamiento de la enfermedad al aplicar o no los controles; mientras que para el escenario II, la estimación de los parámetros se hizo en base a datos obtenidos por el Departamento Nacional de Estadísticas (DANE), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la revisión de Adams et. al, (3), Derouich et. al, (5) y Garba et. al, (6). Los valores de los parámetros que se utilizaron para la simulación se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de los parámetros

Parámetro	I	II	Parámetro	I	II	Parámetro	I	II
η	0,004	0,004	ϕ	0,5	0,49	ε_3	0,123	0,143
β_y	0,1	0,75	ω_1	0,05	0,2	τ	10	7
β_x	0,1	0,75	ω_2	0,05	0,2	T_1	3	3
θ	0,02	0,1428	ω_3	0,05	0,2	T_2	7	7
μ	0,0035	0,00042	ε_1	0,123	0,143	T_3	3	3
δ	0,05	0,143	ε_2	0,123	0,143			

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= \eta N - \beta_y (1 - u_1) \frac{y_2}{Y} x_1 - \mu x_1, \\ \frac{dx_2}{dt} &= \beta_y (1 - u_1) \frac{y_2}{Y} x_1 - \theta x_2(t - \tau) - \mu x_2, \\ \frac{dx_3}{dt} &= \theta x_2(t - \tau) - \mu x_3, \\ \frac{dy_1}{dt} &= \omega_3 z_3(t - T_3) - \beta_x \frac{x_2}{N} y_1 - (\delta + u_2) y_1, \\ \frac{dy_2}{dt} &= \beta_x \frac{x_2}{N} y_1 - (\delta + u_2) y_2, \\ \frac{dz_1}{dt} &= \phi(y_1 + y_2) - \omega_1 z_1(t - T_1) - (\varepsilon_1 + u_3) z_1, \\ \frac{dz_2}{dt} &= \omega_1 z_1(t - T_1) - \omega_2 z_2(t - T_2) - (\varepsilon_2 + u_3) z_2, \\ \frac{dz_3}{dt} &= \omega_2 z_2(t - T_2) - \omega_3 z_3(t - T_3) - (\varepsilon_3 + u_3) z_3. \end{aligned}$$

Con condiciones iniciales: $x_1(0)=x_{10}$, $x_2(0)=x_{20}$, $x_3(0)=x_{30}$, $y_1(0)=x_{10}$, $y_2(0)=x_{20}$, $z_1(0)=x_{10}$, $z_2(0)=x_{20}$, $z_3(0)=x_{30}$,

Simulación del modelo

La Figura 1 muestra el comportamiento de las poblaciones humana y vector con los valores del escenario I, en un periodo de tiempo de dos meses (60 días) sin control; es decir, $u_1=0$, $u_2=0$ y $u_3=0$.

La Figura 2 muestra el comportamiento de las poblaciones humana y vector con los valores del escenario I; para este caso, se aplican los tres controles con una efectividad del 40 %, 15 % y 15 % respectivamente; es decir, $u_1=0,4$, $u_2=0,15$ y $u_3=0,15$.

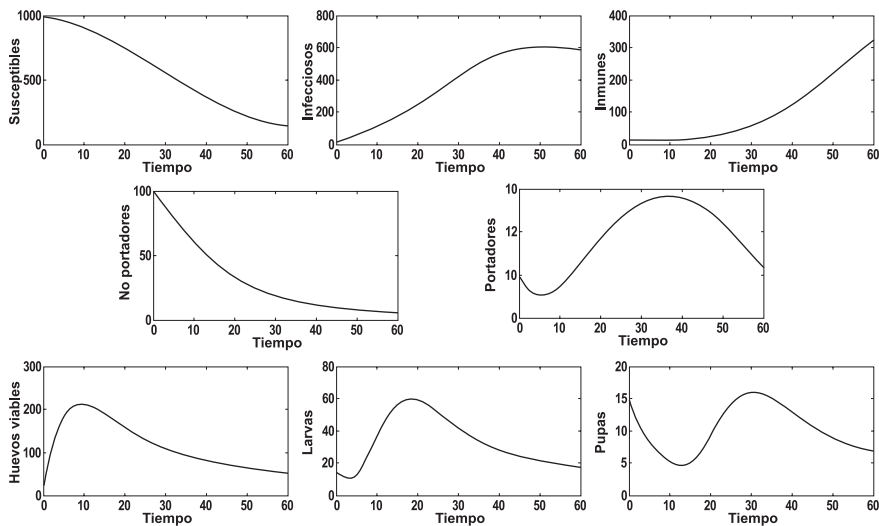
La Figura 3 muestra el comportamiento de las poblaciones humana y vector con los valores del escenario II, en un periodo de dos meses (60 días) sin control; es decir, $u_1=0$, $u_2=0$ y $u_3=0$.

La Figura 4 muestra el comportamiento de las poblaciones humanas y del mosquito utilizando los valores del escenario II. Para este caso, se aplican tres controles con una efectividad del 25%, 5% y 10% respectivamente; es decir, $u_1=0,25$, $u_2=0,05$ y $u_3=0,1$.

RESULTADOS

Hasta el momento la estrategia más eficaz para el control del dengue radica en el control del *Aedes aegypti*. La formulación de modelos matemáticos y las simulaciones de las dinámicas de transmisión pueden ser herramientas sostenibles que sirven de apoyo para la toma de decisiones.

Figura 1. Escenario I (Sin Control)



En la Figura 1 se muestra un comportamiento donde se percibe un brote epidémico aproximadamente en el transcurso del primer mes, ya que las poblaciones en el mosquito transmisor están creciendo exponencialmente y esto hace que la población humana infectada también lo haga. Sin embargo, al aplicar los tres controles (Figura 2), por ejemplo, un control mecánico a la población humana (uso de mosquiteros, ropa adecuada, repelentes, etc.); un control químico (insecticida) directamente al mosquito maduro, y un control preventivo (eliminación de objetos que acumulen agua, limpiar canales de recolección de aguas lluvias, piscinas, materas, etc.) o químico (larvicida) al mosquito en estado inmaduro, con una efectividad del 40 %, 15 % y 15 %, respectivamente, se logra disminuir la población del mosquito, haciendo que el tamaño de la población humana infectada sea mucho menor.

Las Figuras 3 y 4, muestran los resultados al tomar datos reales proporcionados por el DANE, OMS y la revisión de bibliografía para los parámetros relacionados con el mosquito. Cuando se aplican los controles (Figura 4), se logra disminuir la población del mosquito haciendo que reduzca levemente el tamaño de la población humana infectada. Esto hace, que al transcurrir el tiempo, se elimine la enfermedad del medio, manteniendo una efectividad en los controles del 25 %, 5 % y 10%, respectivamente. Es decir, para controlar la enfermedad del dengue, se deben aplicar los tres controles pero con una exhaustiva monitorización y vigilancia en la población natural de los mosquitos, con mayor peso en la utilización del control mecánico o control preventivo, teniendo presente no eliminar por completo al mosquito, ya que esto puede ocasionar tragedias mucho más graves a nivel ecológico (1,2).

Figura 2. Escenario I (Con Control)

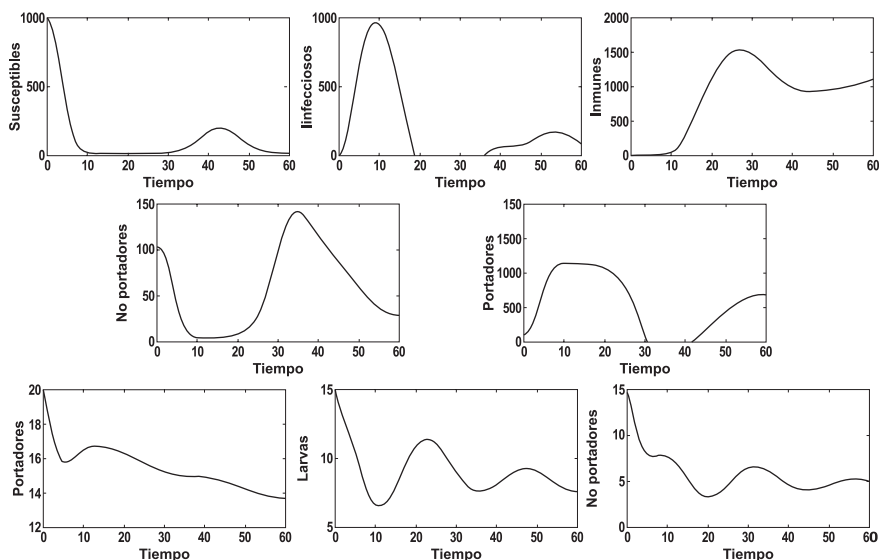
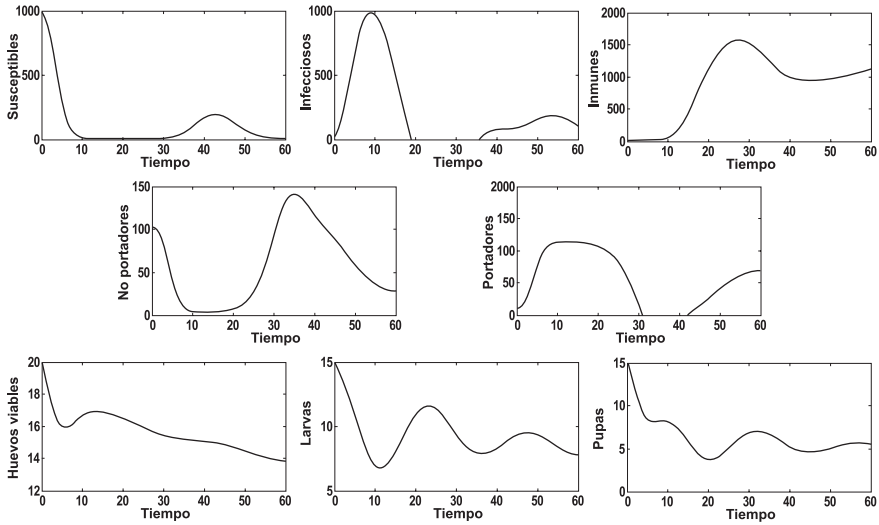
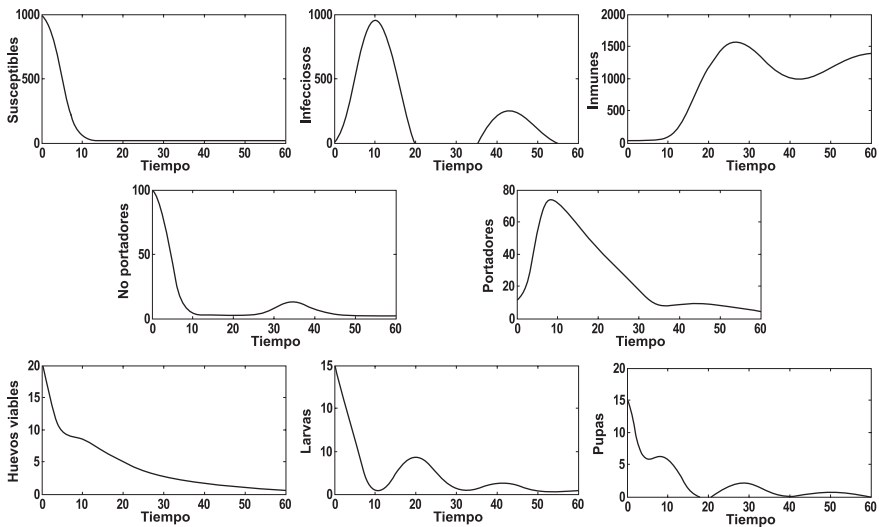


Figura 3. Escenario II (Sin Control)**Figura 4. Escenario II (Con Control)**

CONCLUSIONES

El modelo matemático propuesto es capaz de simular la dinámica de transmisión del dengue, muestra el comportamiento de las poblaciones del *Aedes aegypti* y de las personas afectadas y puede ser una herramienta precisa y sostenible a tener en cuenta para apoyar de forma científica la toma de decisiones en los programas de vigilancia y control ●

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. Dengue y dengue hemorrágico. Centro de prensa. Nota descriptiva No. 117. Disponible en <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/> . Consultado Marzo de 2011.
2. Organización Panamericana de la Salud (OPS) [Internet]. Dengue. Boletín No. 37 – 2011 de Vigilancia Epidemia por Dengue en Colombia. Bogotá, Septiembre 26. Disponible en http://new.paho.org/col/index.php?option=com_content&task=blogcategory&id=751&Itemid=468 Consultado Octubre de 2011.
3. Adams B, Kapan, D. Man bites mosquito: understanding the contribution of human movement to vector-borne disease dynamics. Department of Biology. Kyushu University. Fukuoka. Japan; 2009.
4. Brauer F, Castillo-Chávez C. Mathematical models in population biology and epidemiology, text in Applied Mathematics, Edition 40. New York, USA: Editorial Springer-Verlang; December 2000. p. 95 – 113.
5. Derouich M, Boutayeb A. Dengue fever: Mathematical modeling and computer simulation. Text in Applied Mathematics and computation. 2006; 177:528–544.
6. Garba S, Gumel A, Abu B [Internet]. Backward bifurcations in dengue transmission dynamics. Mathematical Biosciences. Disponible en www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025556408000734. Consultado Junio de 2011.
7. Beretta E, Takeuchi Y. Global stability of an SIR epidemic model with time delays. Journal of Mathematical Biology, Springer-Verlag; 1995. Vol. 33. p. 250 – 260.
8. Reyes R, Salazar H, Romero I. Introducción a la modelación matemática de sistemas controlables: Teoría de sistemas dinámicos controlables. Versión español. Puebla. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2000.
9. Sánchez A, Arazoza H, Noriega T, Barrios J, Marrero A. A theoretical model for the dengue epidemic Using Delayed Differential Equations: Numerical Approaches. Universidad de La Habana. Ciudad de La Habana, Cuba. IWWAN; 2009. pp. 893-900.