

TIEMPO DE LATENCIA EN BROTES DE DENGUE DE ZONA TEMPLADA

**Maximiliano A. Fernández¹, Maximiliano G. Colazo¹, Hugo Fernández¹, Iván Gareis¹,
Hugo L. Rufiner¹ y Carlos Pais¹.**

*¹Laboratorio de Cibernética – Departamento de Bioingeniería - Facultad de Ingeniería –
Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta provincial 11, Km 10, Oro Verde, Entre Ríos, Argentina.*

mfernandez@ingenieria.uner.edu.ar, mcolazo@ingenieria.uner.edu.ar, igareis@ingenieria.uner.edu.ar,
lrufiner@ingenieria.uner.edu.ar, cpais@ingenieria.uner.edu.ar.

Palabras Clave: Modelización Basada en Agentes; MBA; Dengue; Epidemiología.

Resumen. El Dengue es una enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes aegypti*. En los últimos años la propagación de esta enfermedad en Argentina se ha transformado en un problema prioritario de salud pública, siendo la epidemia del 2015-2016 la mayor registrada. La posibilidad de predecir la evolución de esta enfermedad bajo distintas condiciones puede ser una herramienta de suma utilidad para la toma de decisiones en políticas de salud pública. En este trabajo se utilizó el modelado basado en agentes (MBA), implementado en RePast Symphony 2.4.0, desarrollado en la Facultad de Ingeniería de la Univ. Nac. de Entre Ríos. El modelo toma como entradas la población de Oro Verde, Entre Ríos, Argentina; la estimación de huevos del vector, a través de un relevamiento realizado en el año 2016 sobre ovitrampas y el perfil climatológico de la zona para el mismo año. En el caso de aplicación que se presenta, se utiliza el modelo desarrollado para estimar los momentos críticos del año en los que el ingreso de individuos infectados puede iniciar una potencial epidemia sobre la población en estudio.

1 INTRODUCCIÓN

En los últimos 25 años del siglo XX la superficie terrestre aumentó en 0.4°C su temperatura promedio y se proyecta que durante el siglo 21 aumente de 2 a 3°C (IPCC, 2014). Las consecuencias de este cambio climático impactan tanto directa como indirectamente sobre la salud humana. Los impactos directos están vinculados a las inundaciones y olas extremas de calor y frío. Algunas de las consecuencias indirectas tienen que ver con los patrones de transmisión de algunas enfermedades infecciosas, entre las que se encuentra la salmonelosis y otras patologías mediadas por vector, como la Malaria y el Dengue (Patz et al., 2003).

El Dengue es una enfermedad viral transmitida por el mosquito *Aedes* en la zona geográfica en estudio, mientras que en otras regiones también es mediada por el mosquito *Aedes albopictus*. Las diferentes formas de Dengue: Dengue (con o sin signos de alarma) y Dengue Grave (WHO, 2009), constituyen una de las enfermedades tropicales reemergentes más importantes del corriente siglo.

Esta enfermedad se encontraba sólo en regiones tropicales y subtropicales, pero en los últimos 30 años han comenzado a evidenciarse brotes en zonas templadas. De acuerdo al reporte de casos de la Organización Mundial para la Salud (OMS) N° 117 de enero de 2012, casi la mitad de la población está en riesgo de padecer Dengue (WHO, 2016a). Actualmente OMS estima que anualmente existen entre 50 y 100 millones de personas infectadas por Dengue en todo el mundo.

Se estima que la alta movilidad e intercambio que existe en la población humana actual, sumado al calentamiento global, han facilitado la diseminación del Dengue a zonas antes impensadas, como la República Oriental del Uruguay (WHO, 2016b). En Europa, por ejemplo en Suecia, se evidencian entre 30 y 60 casos al año con seropositividad positiva, debido principalmente al tráfico de ultramar (Rocklöv et al., 2016; Heddini et al., 2009).

Los mosquitos del Dengue típicamente proliferan en zonas tropicales y subtropicales y existe un conjunto de conocimientos bastante depurado respecto de la patología y su transmisión en este tipo de climas. Sin embargo, hay evidencia de que este insecto se ha adaptado para sobrevivir en zonas templadas, principalmente entrando en diapausa durante el invierno, en su estadio de huevo (Helmerson, 2012).

Debido a la falta de conocimiento acabado de las causas y características de las epidemias de Dengue en áreas templadas de sudamérica, se hace necesario poder predecir la cantidad de casos que año a año se pueden generar en estas zonas climáticas. También es importante poder anticipar el mes del año en el que los sistemas de salud deben estar alertas respecto de la posible entrada de personas que porten el virus.

Actualmente se sabe que la dinámica del Dengue está influenciada por el comportamiento humano, debido a que se ha podido demostrar que tanto la estructura espacial como social de la población humana impactan en la evolución de la epidemia. Se ha probado que tanto las características geográficas de los barrios o pueblos; la conservación del ambiente peridomiciliario; las separaciones a lo largo de las líneas de interacción social; el nivel socioeconómico o la segregación social, influyen fuertemente la dinámica de la enfermedad (Reiter et al., 2003).

Por lo tanto, el nivel de precisión al modelar una epidemia real de Dengue, depende de los supuestos del marco teórico, de los parámetros utilizados para describir las relaciones entre las poblaciones humanas y de mosquitos, así como de su interacción en el proceso de transmisión del virus. Además son de suma importancia las heterogeneidades existentes tanto en las poblaciones, como en los espacios geográficos y sus climas. Estas heterogeneidades son prácticamente imposibles de capturar mediante los modelos matemáticos clásicos, formulados en ecuaciones diferenciales.

Tratando de capturar estos factores, se implementó un modelo computacional, basado en Agentes (MBA). Este modelo es capaz de simular con un nivel de detalle adecuado las características del fenómeno real en estudio. Además, permite predecir con suficiente precisión la dinámica del sistema

frente a distintas condiciones iniciales, con las características del dominio geográfico y demográfico de una población acotada, en una zona templada de la Región Centro de Argentina.

2 MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 El Modelo.

Los MBA se diferencian de los tradicionales modelos matemáticos ampliamente reportados en la literatura (Reiter et al., 2003; Brauer et al., 2012; Shen et al., 2014) principalmente porque brindan información sobre el comportamiento global del sistema real y a la vez permiten examinar las consecuencias de los cambios en los componentes internos del mismo (Barnes & Chu, 2015).

Lo que hace a los MBA científicamente relevantes y, a menudo matemáticamente intratables, es el acoplamiento entre el individuo y el comportamiento del grupo. A pesar que la dinámica de las personas e insectos puede ser considerada relativamente simple, su comportamiento colectivo puede tener características complejas, emergentes o hasta generativas (Barnes & Chu, 2015).

Este trabajo se llevó a cabo utilizando un modelo computacional basado en agentes desarrollado por el grupo de trabajo en Modelización de Sistemas Biológicos de la Facultad de Ingeniería de la UNER. El modelo es capaz de predecir con aceptable precisión la dinámica epidemiológica del Dengue en la ciudad de Oro Verde, zona donde se encuentra emplazada esta unidad académica. (Pais et al., 2017)

El MBA toma como datos de la entrada al sistema el relevamiento de cantidad de huevos de Aedes, (Pais et al., 2017) en la ciudad de Oro Verde durante el 2016, la salida obtenida es contrastada con la evolución de la cantidad diaria de casos reportados por Favier y col. en 2005 para la isla del Este de Chile (Charly Favier et al., 2005) que se presenta en la Figura N°1. Se eligen esos datos para encontrar los valores de los parámetros y validar el funcionamiento del modelo, debido a que no se cuenta con datos serológicos de la cantidad de infectados de la población de Oro Verde. Por otro lado, los datos reportados en (Charly Favier et al., 2005) pertenecen a una población similar a la de Oro Verde, ya que la Isla del Este pertenece a una zona templada de Sudamérica y posee una cantidad y perfil de habitantes similar a la de la ciudad universitaria de Oro Verde.

En este trabajo, el MBA se implementó en el sistema de modelado RePast Symphony 2.4.0 (North et al., 2013). Esta Plataforma está conformada por un conjunto de herramientas de simulación para agentes que soporta un enfoque de modelado jerárquico, diseñado para ayudar a quienes simulan sistemas complejos adaptativos (Macal & North, 2010). RePast Symphony, desarrollado en la universidad de Chicago (North et al., 2013), es gratuito, de código abierto y está implementado en lenguaje Java.

Para simular este sistema basado en modelización local, se implementaron los agentes Humano, Aedes y un inicializador del modelo. El código del modelo computacional se programó mediante diagramas de flujo. A partir del diagrama de flujo, Repast Symphony genera el correspondiente código Groovy. Se generó entonces un paquete java que se ejecutó en manera distribuida en el cluster de la Facultad de Ingeniería de la Universidad Nacional de Entre Ríos.

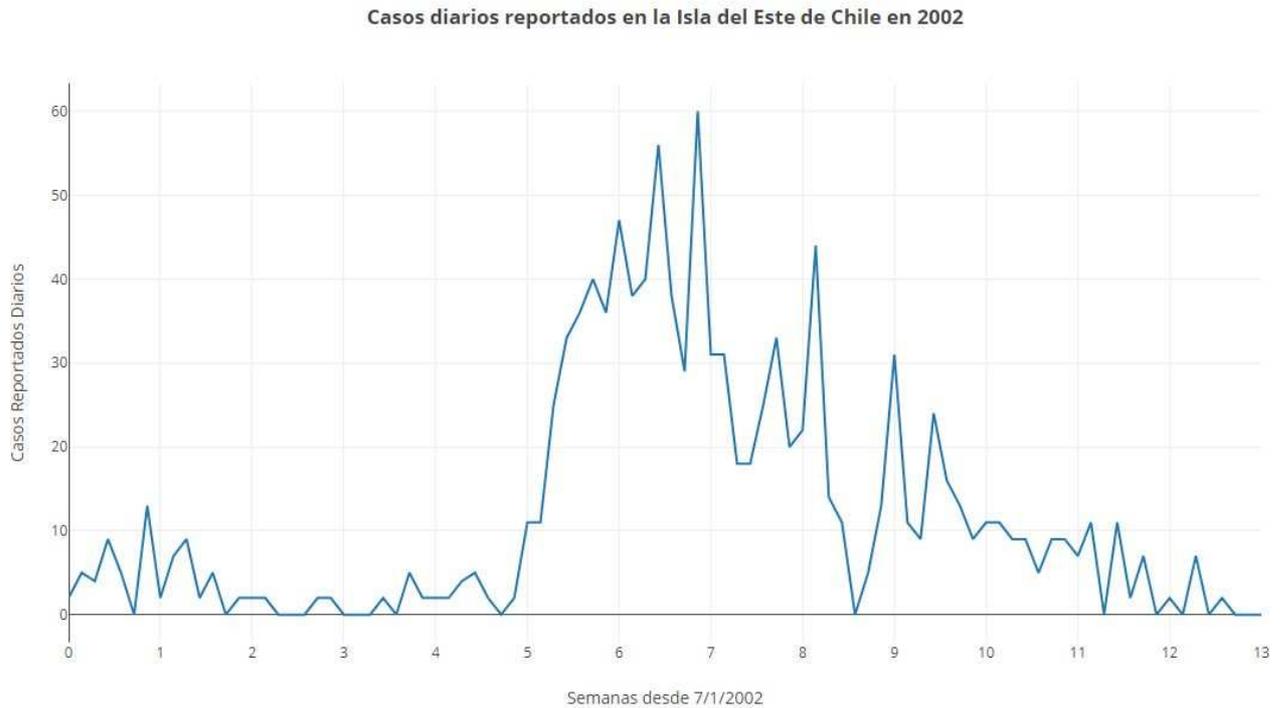


Figura 1: Casos diarios reportados en la Isla del Este de Chile en 2002. Adaptado de Aguilera, X., Olea, A., Mora, J. & Abarca, K. 2002. Brote de dengue en Isla de Pascua. *El Vigia* 16, 37–38.

El ambiente donde están confinados los agentes representa a la ciudad de Oro Verde (Fig. 2), a través de una grilla que posee una extensión de 1000 x 1000 metros (Fig. 3) seccionada en celdas cuadradas de 5 metros de lado. Se considera una población de 5.000 habitantes, el perfil climatológico correspondiente al 2016, y una población de mosquitos que evoluciona en el tiempo según se presenta en la Figura 4 llegando a un máximo de 10.000 mosquitos, distribuidos en el espacio en concordancia con lo observado mediante ovitrampas (Pais C. et al., 2017).



Figura 2: Foto satelital de la ciudad de Oro Verde con sus cantidades promedio de huevos de mosquitos *Aedes Aegypti*.

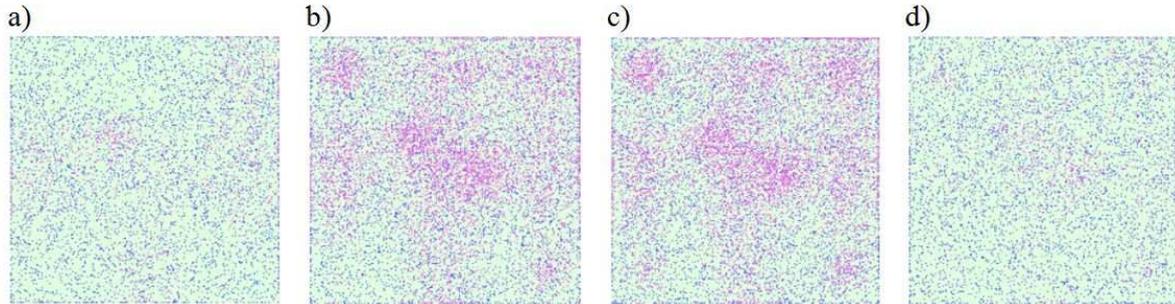


Figura 3: a) Distribución inicial de humanos (azul) y mosquitos (violeta) en la grilla representando la ciudad de Oro Verde; b) Distribución de humanos y mosquitos en el tercer mes de simulación; c) ídem sexto mes; d) ídem noveno mes.

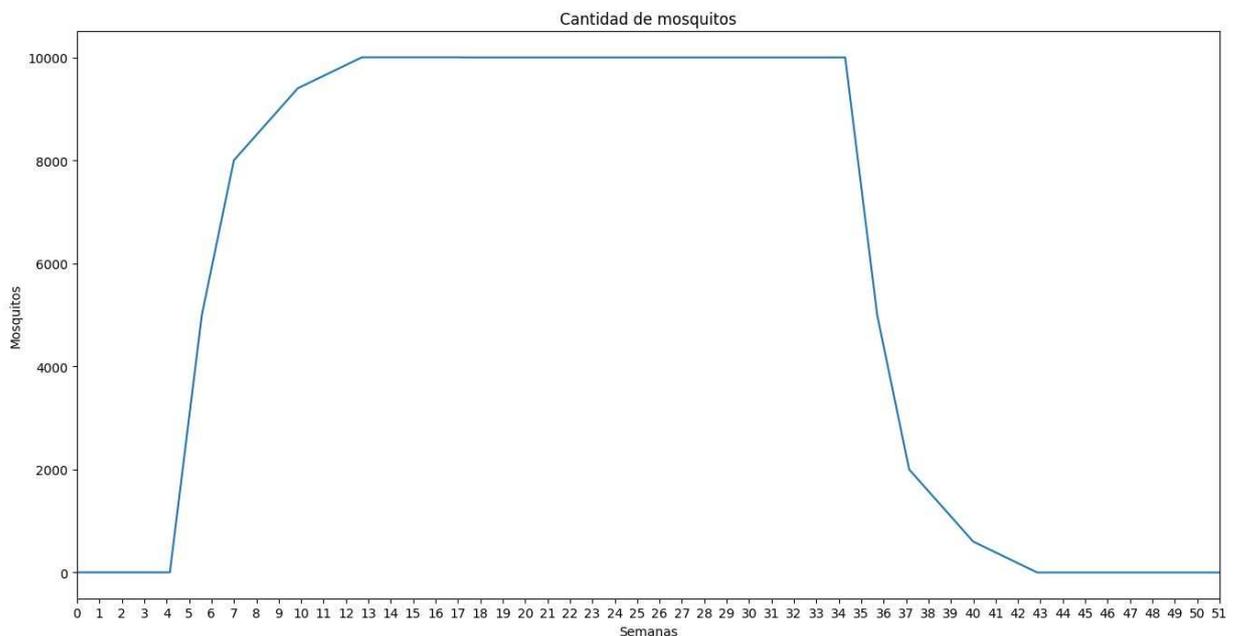


Figura 4: Cantidad de mosquitos en el tiempo.

Se simula el movimiento de los humanos con la dinámica del caminar aleatorio (Bian, 2013). Este movimiento está confinado de manera estricta a los bordes del ambiente. Cada humano puede estar en estado susceptible, expuesto, infectado o removido.

La simulación del movimiento del mosquito también sigue la dinámica del caminar aleatorio, con una velocidad promedio 32 veces menor que la del humano, pero en este caso, sesgado hacia la dirección donde el insecto detecta mayor cantidad de humanos dentro de un radio de 15 metros de donde nació. Los agentes pueden pasar por los estados susceptible, expuesto, infectado o removido.

Dado que en el modelo se utiliza un sólo contexto dotado de una proyección del tipo grilla, en la que a cada celda se le asigna un ancho y un largo de 5 metros, es posible que más de un humano y/o mosquito ocupen la misma celda.

Los agentes Aedes y Humano que se presentan en la Figura 5 son abstracciones del mosquito Aedes y las personas que habitan la ciudad de Oro Verde.

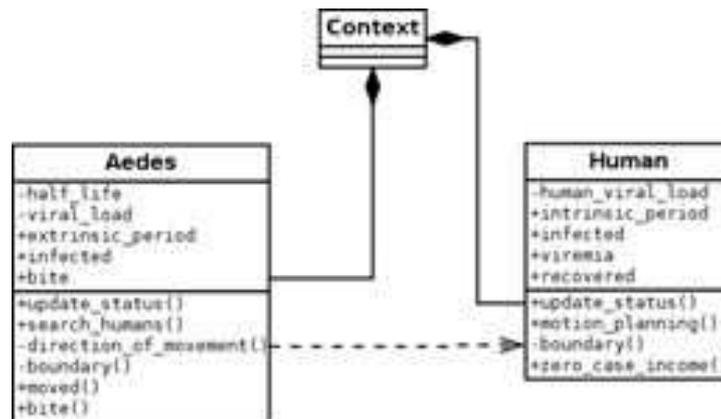


Figura 5: Diagrama UML del MBA.

2.2 Experimento

Para encontrar en qué semana del año la entrada en el sistema de una persona infectada puede desencadenar una epidemia similar a la reportada en el trabajo de Aguilera et al. (Fig. 1), se consideraron diferentes tiempos de ingresos del primer humano infectado (o caso cero). Para ello, se simuló la evolución del sistema epidemiológico con la condición inicial de ingreso de sólo un enfermo de dengue ingresando el primer día de cada una de las semanas, entre las semanas 4 y 42, correspondiendo la semana 4 a la primera semana de agosto, y la 42 a la última semana de abril. Se repitió el experimento 33 veces para cada ingreso en cada semana, ejecutándose entonces 1287 veces la simulación. Es importante aclarar que el único caso no autóctono de dengue en todas las corridas fue sólo el caso cero. No fueron consideradas las repeticiones del modelo donde no hubo ningún contagio de la enfermedad.

Luego se procesaron los datos, considerándose:

- *Semana de ingreso*: Semana en que entró el primer infectado
- *Máximo de casos reportados diarios*: Cantidad máxima de los casos de nuevos humanos infectados en un día para cada escenario.

Se estimó los parámetros de cada agente a partir de los parámetros β_{hv} , β_{vh} , Δ , τ_h , τ_v , ϕ_h y μ_v de un modelo del tipo Susceptible-Expuesto-Infecioso-Recuperado (SEIR) desarrollado previamente (Pais C. et al., 2017). En ese modelo, se divide a las poblaciones de humanos y mosquitos en cuatro compartimentos, considerando Susceptible a aquellos que no tienen presencia de virus, Expuesto cuando fueron infectados, Infeciosos cuando además de estar expuestos tienen capacidad de contagio y Recuperados o Removidos representa cuando fallece el mosquito o el humano se recupera y consigue inmunidad. Debido a que no todos los parámetros del modelo matemático son equivalentes a los parámetros del MBA, se los debió reajustar, quedando los valores de los mismos como se presentan en la Tabla 1.

Notación	Descripción	Valor
M	Proporción del vector por humano	2:1
N_h	Cantidad constante de habitantes	5000
Δ	Intervalo de tiempo en días entre picaduras del mosquito	4
τ_v	Tiempo de incubación del virus en el vector $\tau_v = 3 + e^{(4.5-0.123*T)}$ <i>T=temperatura en grados Celsius</i>	Para $T=25\text{ }^\circ\text{C}$, $\tau_v=7.15$ días
β_{hv}	Probabilidad normal de transmisión de humano a vector $\beta_{hv} = 0.001044T(T - 12.286) * (32.461 - T)^{1/2}$ <i>T=temperatura en grados Celsius</i>	Para $T=25\text{ }^\circ\text{C}$, $\beta_{hv}=0.9$
β_{vh}	Probabilidad normal de transmisión de vector a humano $\beta_{vh} = 0.0729T - 0.9037$; <i>T=temperatura en grados Celsius</i>	Para $T=25\text{ }^\circ\text{C}$, $\beta_{vh}=0.92$
μ_v	Vida del mosquito $\mu_v = (0.8692 - 0.1590 T + 0.01116 T^2 - 3.408 \times 10^{-4} T^3 + 3.809 \times 10^{-6} T^4)$ <i>T=temperatura en grados Celsius</i>	Para $T=25\text{ }^\circ\text{C}$, $\mu_v=0.032$ 1/día
τ_h	Tiempo de incubación del virus en humanos	Media = 5,5 días Dev. estándar = 0,5 días Distribución Normal
$1/\varphi_h$	Duración de la viremia en humanos	Media = 5 días Dev. estándar = 0,5 días Distribución Normal

Tabla 1: Descripción de los parámetros de los agentes del modelo.

3. RESULTADOS

En esta sección se presentan y discuten los resultados obtenidos en los experimentos descriptos en la sección anterior.

En la Figura 6 se presenta la evolución de la cantidad de casos reportados en función del tiempo para una situación típica de epidemia generada cuando el ingreso del infectado ocurre en la segunda semana del mes de Septiembre. Se puede observar que la morfología de la curva es consistente con la presentada en la curva epidemiológica real reportada por Aguilera et al. (Fig. 1) en el sentido de que ambas presentan un pico pronunciado en el mes de marzo de aproximadamente 60 nuevos casos reportados diariamente. Las diferencias morfológicas podrían estar asociadas a cambios respecto a las condiciones experimentales originales, como por ejemplo la particular distribución espacial de los mosquitos en los distintos puntos de la ciudad.

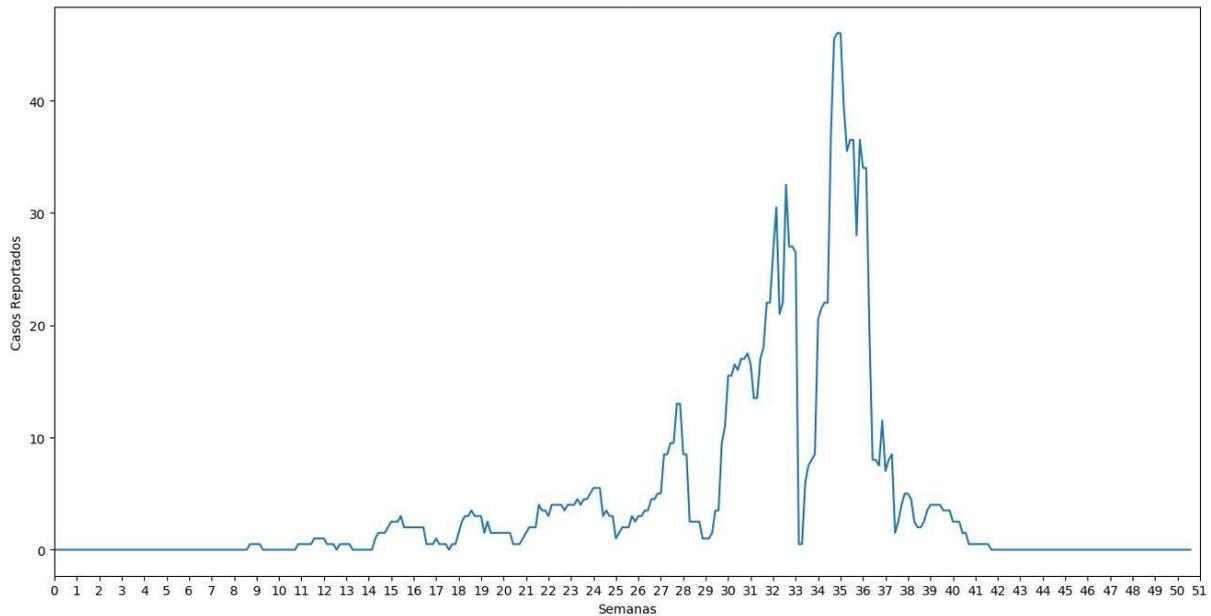


Figura 6: Evolución de la cantidad de casos reportados en función del tiempo para una situación típica de epidemia generada cuando el ingreso del infectado ocurre en la segunda semana del mes de Septiembre

En la Figura 7 se presenta el gráfico de violín obtenido a partir de los valores máximos de la cantidad de casos reportados diarios para diferentes corridas del modelo variando la semana en que se produce el ingreso de individuos infectados y considerando sólo los casos donde existió contagio. Hay que resaltar que al eliminar los casos sin contagio del gráfico de violín no se cuenta con la misma cantidad de muestras para cada semana de ingreso, generando incluso que luego de la semana 30 no exista en ningún escenario contagio. Se puede apreciar que la semana más crítica, desde el punto de vista de la cantidad máxima de casos diarios esperables, es la semana 9 desde el inicio de la simulación (segunda semana de septiembre). También puede apreciarse que las últimas semanas de octubre, junto con noviembre y las dos primeras semanas de diciembre pueden generar epidemias importantes. Es por ello que durante este tiempo se deben intensificar las campañas de concientización y monitoreo de posibles casos de Dengue, tanto autóctonos como foráneos.

Obsérvese que estos resultados no dan cuenta de la probabilidad de que exista epidemia si el ingreso del infectado se dá en una semana determinada. Estos resultados simplemente expresan que de generarse la epidemia, es probable que la misma posea mayor cantidad de casos que otra que pudo generarse por el ingreso en otra semana del año de un individuo infectado.

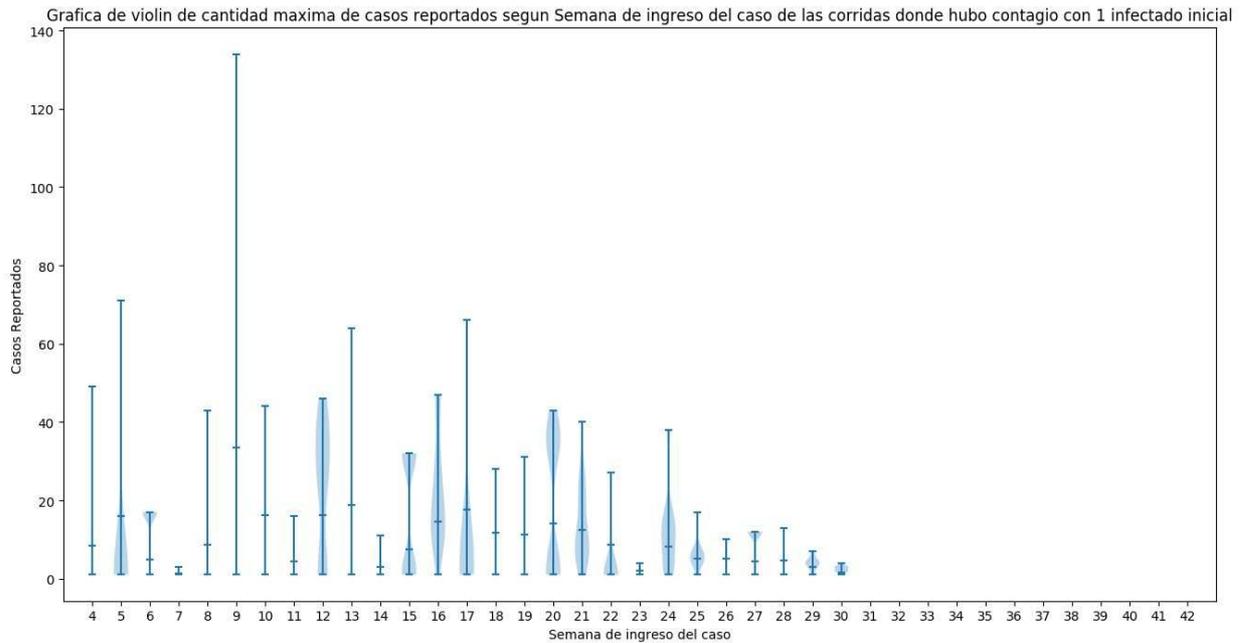


Figura 7: Gráfica de violín de la cantidad máxima de casos reportados para las diferentes corridas en diferentes semanas de ingreso del caso inicial.

4. CONCLUSIONES

En este trabajo se presentan resultados preliminares de un modelo de Dengue para zonas templadas con parámetros adaptados a la ciudad de Oro Verde, Entre Ríos, Argentina. El modelo propuesto es del tipo MBA por lo que cuenta con la flexibilidad de incluir diferentes variables como el perfil climatológico de la región, información geográfica o comportamientos variables de los agentes, entre otros. Un modelo de este tipo permite predecir el efecto de diversas estrategias de control de la epidemia del Dengue. En este sentido puede servir como herramienta de ayuda en la toma de decisiones para los organismos de salud pública locales.

Como caso de estudio se muestra la utilidad del modelo desarrollado para analizar el efecto del momento del año en el que se da el ingreso de un individuo infectado, el que eventualmente puede iniciar una epidemia en la población estudiada.

Como trabajo futuro se espera poder relevar más datos experimentales en la región que permitan la validación definitiva del modelo. Además, se espera poder estimar la probabilidad de que se produzcan estas epidemias en función de la cantidad y semana de ingreso de los individuos infectados. También se espera poder analizar la distribución espacial de la epidemia en función de las diversas variables demográficas implicadas.

REFERENCIAS

- Barnes, D. J., & Chu, D. (2015). *Guide to Simulation and Modeling for Biosciences*. (Second Edition) London: Springer London.
- Bian, L. (2013). Spatial Approaches to Modeling Dispersion of Communicable Diseases - A Review. *Transactions in GIS*, 17(1), 1–17.
- Brauer, F., & Castillo-Chavez, C. (2012). *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. (S. . Antman, P. Holmes, L. Sirovich, & K. Sreenivasan, Eds.) (Second Edi, Vol. 40). New York, NY: Springer New York.
- Cheng, C., Road, P., Chang, C., Hospital, K. G., Yuan, T. E., Road, H., & Models, H. (2004). Viral Load Analysis of a Biodynamical Model of HIV-1 with Unknown Equilibrium Points Chng-Fa. *Proceedings of the 2004 IEEE - International Conference on Control Applications*, 557–561.
- Collier, N. (2001). Repast: An extensible framework for agent simulation. *Natural Resources and Environmental Issues*, 8.
- Coutinho, F. A. B., Burattinia, M. N., Lopeza, L. F., & Massada, E. (2006). Threshold conditions for a non-autonomous epidemic system describing the population dynamics of dengue. *Bulletin of Mathematical Biology*, 68(8), 2263–2282.
- Favier, C., Degallier, N., Boulanger, J. P., & Lima, J. R. C. (2006). Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases : the case of dengue in Brazil, 11(3), 332–340.
- Favier, C., Schmit, D., Muller-Grad, C. D. M., Cazelles, B., Degallier, N., Mondet, B., & Dubois, M. A. (2005). Influence of spatial heterogeneity on an emerging infectious disease: the case of dengue epidemics. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, 272(1568), 1171–1177.
- Guyot, P., & Drogoul, a. (2004). Designing multi-agent based participatory simulations. *5th Workshop on Agent Based Simulations*, 1–16.
- Heddini, A., Janzon, R., & Linde, A. (2009). Increased number of dengue cases in Swedish travellers to Thailand. *Euro Surveillance : Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(5).
- Helmersson, J. (2012). Mathematical Modeling of Dengue-Temperature Effect on Vectorial Capacity. *Phmed.Umu.Se*.
- Intergovernmental Panel on Climate Change (Ed.). (2014). *Climate Change 2013 - The Physical Science Basis*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Lambrechts, L., Paaijmans, K. P., Fansiri, T., Carrington, L. B., Kramer, L. D., Thomas, M. B., & Scott, T. W. (2011). Impact of daily temperature fluctuations on dengue virus transmission by *Aedes aegypti*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 108(18), 1–6.
- Macal, C. M., & North, M. J. (2010). Tutorial on agent-based modelling and simulation. *Journal of Simulation*, 4(3), 151–162.
- Massad, E., Coutinho, F. A. B., Lopez, L. F., & Da Silva, D. R. (2011). Modeling the impact of global warming on vector-borne infections. *Physics of Life Reviews*, 8(2), 169–199.
- North, M.J., N.T. Collier, J. Ozik, E. Tatara, M. Altaweel, C.M. Macal, M. Bragen, and P. Sydelko, "Complex Adaptive Systems Modeling with Repast Symphony, " Complex Adaptive Systems Modeling, Springer, Heidelberg, FRG (2013).
- Pais, C. M., Colazo, M. G., Fernandez, M., Bulatovich, S., & Fernandez, H. (2017, April). Dengue Agent-Based Model in South American Temperate Zone. In International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering (pp. 301-312). Springer, Cham.
- Patz, J. A., Githeko, A. K., McCarty, J. P., Hussein, S., Confalonieri, U., & De Wet, N. (2003). Climate change and infectious diseases. Climate change and human health: risks and responses. *World Health Organization*, 103–37.
- Reiter, P., Lathrop, S., Bunning, M., Biggerstaff, B., Singer, D., Tiwari, T., Hayes, E. (2003). Texas lifestyle limits transmission of dengue virus. *Emerging Infectious Diseases*, 9(1), 86–89.

- Repast Suite Documentation. (n.d.). Retrieved February 6, 2017, from <https://repast.github.io/download.html>
- Rocklöv, J., Lohr, W., Hjertqvist, M., & Wilder-Smith, A. (2014). Attack rates of dengue fever in Swedish travellers. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*, 46(6), 412–417.
- Santos, L. B. L., Costa, M. C., Pinho, S. T. R., Andrade, R. F. S., Barreto, F. R., Teixeira, M. G., & Barreto, M. L. (2009). Periodic forcing in a three-level cellular automata model for a vector-transmitted disease. *Phys. Rev. E - Stat. Nonlinear, Soft Matter Phys.*, 80(1).
- Shen, Y. (2014). Mathematical Models of Dengue Fever and Measures to Control It. *Electronic Theses, Treatises and Dissertations*, (May).
- Shroyer, D. A. (1990). Vertical maintenance of dengue-1 virus in sequential generations of *Aedes albopictus*. *J. Am. Mosq. Control Assoc.*, 6(2), 312–314.
- Tatara, E. (2010). Repast flowchart getting started, 1–24.
- WHO. (2016a). Dengue Fever – Uruguay Disease Outbreak News, 10 March 2016 - Uruguay | ReliefWeb.
- WHO. (2016b). WHO | Dengue and severe dengue.
- World Health Organization. (2009). Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention, and control. *Special Programme for Research and Training in Tropical Diseases*, x, 147.