

Enseñanzas del modelo de *Aedes aegypti* y dengue

El modelo

Hernán G Solari

con la ayuda de: Nicolás Schweigmann, Sylvia Fischer, Marcelo Otero, Paula Bergero, María Laura Fernández, Victoria Romeo Aznar, Mario Natiello y Alejandro Romero

Departamento de Física e IFIBA-CONICET
Universidad de Buenos Aires

BIOMAT, Agosto de 2014

Abstract

En esta segunda clase presentamos la cronología y la construcción del modelo



Cronología

Construyendo el modelo

Modelo

Diálogos #1

Éxitos



Dengue y *Aedes (Stegomyia) aegypti*

15-06-1955 La historia (universal) comienza el día en que irrumpimos en ella

2002 La crisis del Estado permite asumir la soberanía personal: incorporamos a Shoot y comenzamos a pensar en dengue-*Aedes aegypti*





Dengue y *Aedes (Stegomyia) aegypti*

15-06-1955 La historia (universal) comienza el día en que irrumpimos en ella

2002 La crisis del Estado permite asumir la soberanía personal: incorporamos a Shoot y comenzamos a pensar en dengue-*Aedes aegypti*

2005 Recibimos subsidio ANPCyT, área prioritaria-2003, luego de larga lucha. No sabemos que hacer con el dinero

2004-2006 Desarrollo de un modelo del mosquito en laboratorio

2005-2008 Los mosquitos también vuelan

2007-2010 Y transmiten el dengue

2009-presente La epidemia de FA (BA-1871) que no me contaron

2010-2013 Los humanos son grandes bolsas que transportan virus

2010-presente ¡Ah!¿cómo? ¿había un ecosistema?

Futuro ¿Selección natural?¿Diversidad genética?¿Plasticidad?



El problema y sus partes

- ▶ El dengue es una enfermedad viral producida por el virus de la familia *Flaviviridae* cuyo prototipo es el virus de la fiebre amarilla.
- ▶ Existe una vacuna en desarrollo por Sanofi-Pasteur. Todo lo que se puede decir de ella es que es "dudosa" (la información conocida, su eficacia, la ética del proyecto, ...)
- ▶ El dengue es transmitido por un **vector**, en América el mosquito *Aedes (Stegomyia) aegypti*. Vector significa que el virus se reproduce en él, no solo lo transporta.
- ▶ *Aedes aegypti* es oriundo de África y se expandió por el mundo siguiendo el tráfico de esclavos ya que es un mosquito antropofílico.
- ▶ Las poblaciones silvestres se reproducen en los huecos inundados de los árboles.
- ▶ Las poblaciones urbanas se reproducen en recipientes con agua no muy grandes (desde tapita de gaseosa a barril de 200 litros) si se dan las condiciones adecuadas.



Los otros factores

- ▶ El mosquito es poikilotérmico (su temperatura depende del ambiente) y su actividad fisiológica depende mucho de la temperatura.
- ▶ El adulto se alimenta de nectares. Las hembras toman sangre para completar la formación de los huevos.
- ▶ Las formas pre-imaginales (huevo, larva y pupa) ocurren en las cercanías del medio acuático (sitio de cría). Las larvas se alimentan de micro-organismos que a su vez dependen de la descomposición de materia orgánica
- ▶ Los huevos eclosionan al mojarse por efecto de la lluvias, acción del hombre y otras circunstancias menos frecuentes.

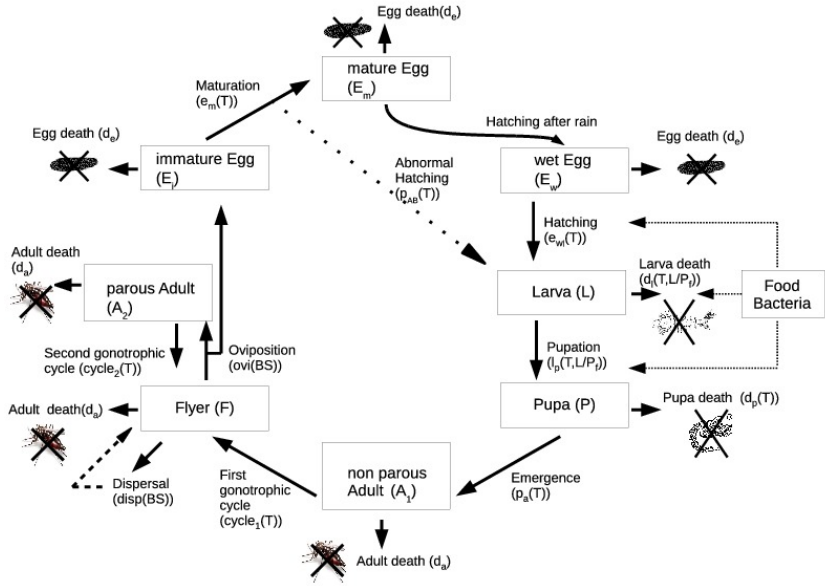


Los fines prácticos

- ▶ Estimar las condiciones en las cuales se podría propagar el dengue en la región templada de nuestro país. ¿En qué momento? ¿De qué forma?
- ▶ Saber si se puede erradicar el mosquito reduciendo la abundancia de sitios de cría. **Presupone un diagnóstico del dengue como una enfermedad asociada al deterioro del ambiente urbano**
- ▶ Estar en condiciones de evaluar la eficacia de medidas de control del vector y/o un brote epidémico



Ciclo de vida del mosquito. Version 2013



Modelos de vida y muerte

- ▶ El desarrollo de un proceso vital o ciclo de vida se concibe a nivel de individuo como un intervalo de tiempo signado por los eventos nacimiento y muerte, y segmentado en estadios por otros eventos localizados en el tiempo.
- ▶ Ejemplo insecto. Eventos más notables (y no por eso los únicos que pueden/deben entrar en la descripción): la eclosión del huevo, la transición al estadio de ninfa, la transición al estadio adulto y la puesta de huevos.
- ▶ Los eventos pueden o no segmentar la vida del individuo en estadios.
- ▶ El tiempo del próximo evento es considerado aleatorio y responde a una distribución de tiempos característica del mismo, la cual a su vez depende de condiciones ambientales (temperatura, lluvias, nutrientes, depredadores, acción humana, población de la especie ...).



Modelos de vida y muerte, continua

- ▶ Durante el periodo entre eventos los individuos van cambiando sus atributos (por ejemplo el peso) y estos atributos pueden modificar la probabilidad de forma de ocurrencia de otros eventos.
- ▶ Los modelos en base a individuos (IBM) siguen pseudo-individuos (generados computacionalmente a partir de estadísticas) son **fáciles de programar** y dependen para su análisis de un proceso pseudo-experimental signado por la inducción. Son **malos para conceptualizar** (o sea, aprender).
- ▶ **Modelos estadísticos a nivel de poblaciones.** Los individuos en estadios iguales se agrupan en una sub-población. Las poblaciones se van modificando por el proceso vital y característicamente se adaptan a las situaciones ambientales, por lo que las condiciones iniciales del proceso suelen jugar papeles secundarios en la medida en que no sean extremas (ej. si no hay portadores de un patógeno, mal puede haber transmisión del mismo).
- ▶ Dan lugar a procesos de Markov de saltos.



Decisiones de modelado

- ▶ Capacidad de describir pequeñas poblaciones y subpoblaciones y eventualmente extinciones. **Modelo estocástico por eventos en $(\mathbb{Z}^+ \cup \{0\})^N$**
- ▶ Desarrollo por etapas: laboratorio, urbano, dengue y ciclos de crítica-reconstrucción.
- ▶ Utilizar el acopio de datos de modelos previos, pero no continuar el camino por profundas diferencias epistemológicas. "Ciencia normal".
- ▶ **Postergar los objetivos prácticos hasta alcanzar un conocimiento racional del problema.**
- ▶ Modelar realizaciones de un proceso de Markov descrito en el espacio de eventos (y no de poblaciones). Eventos como "mosquito pica a humano" son de interés, no solo ¿cuántos mosquitos hay? Este tipo de descripción no es común: **desarrollo y estudio de algoritmos**



Estructura matemática de los modelos

Las poblaciones X_i con

$i \in \{\text{huevos, larvas, pupas, adultos-null-paris, adutos-parus}\}$

$\mathbf{X} \in (\mathbb{Z}^+ \cup \{0\})^N$ evolucionan de acuerdo a transiciones dadas por eventos cuyo número es E_α con

$\alpha \in \{\text{eclosión, pupación, emerge-adulto, completa gestación, ...}\}$
provocando saltos en las poblaciones $X_i \rightarrow X_i + \delta_i^\alpha$.

Los eventos ocurren como carreras de v.a.i.d. con distribuciones exponenciales con tasas $W_\alpha(\mathbf{X}, \text{ambiente}(t))$

Se simula utilizando un algoritmo desarrollado para pasos de tiempo fijos con errores de orden $O(dt^2)$

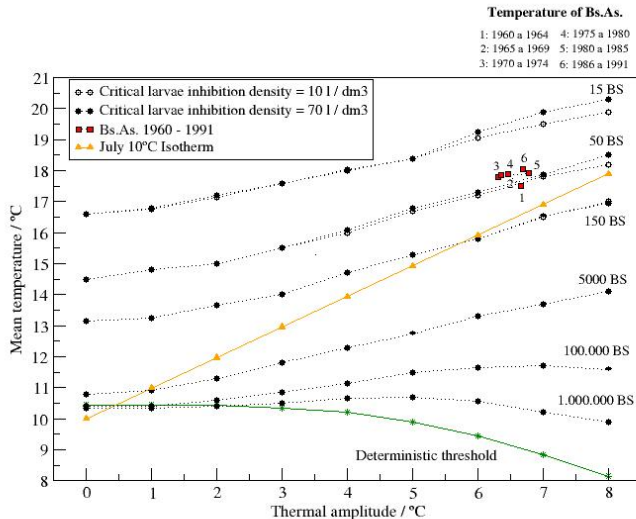


Primeras discusiones y simplificaciones

- ▶ La temperatura modula la presencia anual/estacional, pero no la abundancia del mosquito
- ▶ Dado que la temperatura actúa a nivel del individuo, puede determinar la extinción de la población pero no la abundancia. Es un factor lineal en las tasas de eventos. Ponemos una mortalidad ad-hoc que aumenta con la población en el estadio de larva. Hasta que sepamos mejor
- ▶ ¿Cuál es la distribución de tiempos de emergencia de adultos?
- ▶ No está medida. Pero cada **cohorte** tiene un tiempo determinado
- ▶ Adoptamos distribuciones exponenciales correspondientes a un proceso de mezcla a escala poblacional. (Ignorancia + comodidad)
- ▶ Asumimos que llueve frecuentemente.
- ▶ Todas estas hipótesis ad-hoc se demostrarán sub-óptimas a lo largo de los años



Primeros éxitos: ¿límite determinista?



continúan los éxitos

- ▶ El criterio oficial (OMS) es que la distribución del mosquito llega hasta la isoterma de invierno de 10°C . El criterio no se corresponde con la distribución histórica, ni la actual. El mosquito se lo ha encontrado hasta en Neuquen e historicamente produjo epidemias de FA en Boston (USA).
- ▶ El criterio oficial coincide con las condiciones límites para criarlo en el laboratorio en ausencia de competidores.
- ▶ Los (afamados) modelos previos no podían (ni pueden) contestar esta pregunta por deficiencias epistemológicas.
- ▶ El criterio OMS en la practica no funciona tan mal en la situación actual pero solo por "compensación de barbaridades"



continúan los éxitos (volumen 2)

- ▶ El límite determinista está muy lejos. 10^6 sitios de cria equivalen a unos 2500 barriles de 200litros por manzana. Es lo que hubieramos asumido sin decirlo haciendo un modelo con ecuaciones diferenciales.
- ▶ **Moraleja: Siempre tener cuidado con las hipótesis ocultas en los hábitos**
- ▶ Una reacción instintiva o habitual no puede ser inferencia. "Si uno no sabe de donde proceden sus creencias, esto no se puede llamar por el nombre de inferencia". "Un ordenador que comienza de las premisas correctas puede arribar a las conclusiones correctas. ¿En que respecto, entonces, esa máquina no realiza inferencias? En primer lugar, el proceso de la máquina no tiene el elemento de **consciencia, aprobación y control, no puede certificar la valides de sus propias inferencias**. En segundo lugar, un ordenador carece de originalidad". **Peirce**

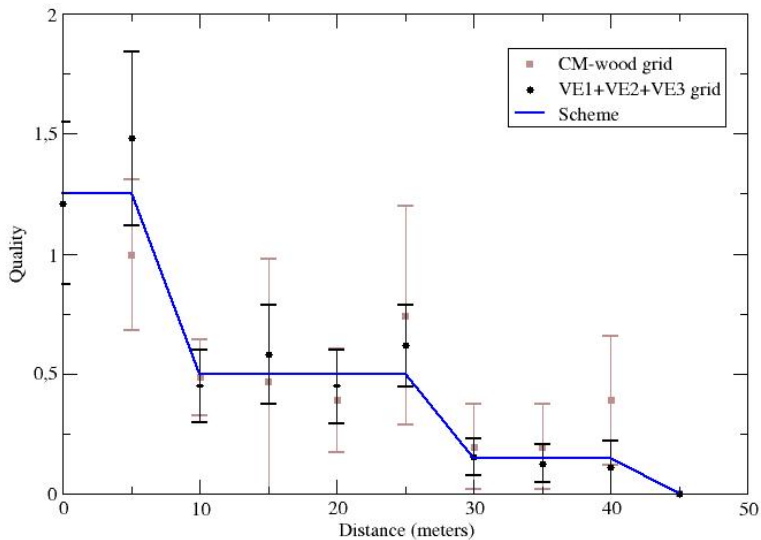


El mosquito también vuela

- ▶ ¿Cómo contribuye el vuelo del mosquito a la dinámica?
- ▶ ¿Cuanto vuela el mosquito? Depende . . . de quién lo mida. Los reportes van desde 20m por día a 2500m por día y un experimento de 1700m por noche. Les creemos a las distancias cortas, 40-50m por día. Pero luego haremos un experimento que confirmará números en ese rango. **Vuela para oviponer**
- ▶ En lugar de soltar cientos de miles de mosquitos, Nicolás S. propone ver cuanto incursiona más allá del área de cría, hacia "el campo" el mosquito. Disponemos de dos lugares: Villa Elisa y Campo de Mayo. Trabajamos con regresiones detectando presencia de mosquitos por actividad de oviposición relativa a la actividad en el peridomicilio adyacente. Se usan los mosquitos que están, no se sueltan nuevos.
- ▶ Obtenemos un perfil de presencia en función de la distancia a la urbanización. Los dos experimentos, llevados a cabo por dos equipos distintos, coinciden. (Quality: preferencia por las ovitrampas relativas a las de la zona urbana)
- ▶ La medición requiere un modelo matemático de cómo se mide.



¿Cuánto se alejan?

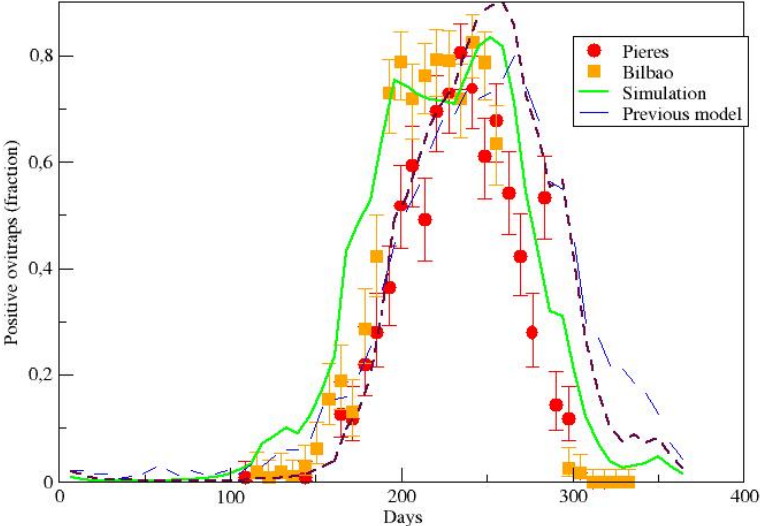


Aprendemos

- ▶ El mosquito sobrevive con una dinámica de extinción local en invierno y repoblación en verano.(Ya postulada privadamente| por el grupo de mosquitos).
- ▶ El mosquito pasa el invierno como huevo. Como se supo entre 1923 y 1960.
- ▶ No hacen falta "focos" (como los cementerios), los mosquitos compran muchos boletos en verano y con algunos ganan el premio de la supervivencia.
- ▶ Reproducimos el perfil de actividad de oviposición medido en el barrio de Mataderos (dos experimetos, 2000-2001).



Mataderos. Actividad de oviposición



Del éxito a la duda, de la duda al fracazo y por el fracazo al
¿saber?

Esta es la tercera clase.

