

Enseñanzas del modelo de *Aedes aegypti* y dengue

Aprendiendo del fracaso

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

Resumen

Cuando el modelo/teoría es exigido comienza a fracasar. Los fallos indican los lugares donde nuestro conocimiento es deficiente. Indagando en estos fallos comenzamos a comprender y rectificar los errores conceptuales.



Modelos de dengue y fiebre amarilla

¿Validación?

Reconstrucción

La sequía

Experimentos de laboratorio y campo



El modelo de dengue/fiebre amarilla

- ▶ El dengue y la fiebre amarilla son enfermedades muy cercanas desde lo fenomenológico. Virus de la misma familia, mismo vector, sintomatología similar excepto por la mortalidad. Si bien hay una diferencia en la existencia de un ciclo selvático de la FA que no existe en dengue.
- ▶ El ser humano **Susceptible** recibe el virus por la picadura de un mosquito infectado, incuba el virus por unos días (periodo **Expuesto**) y se convierte en **Infecciosos** y sintomático más o menos al mismo tiempo. Cuando los síntomas son leves no va al médico (%60 de los casos en FA) pero es contagioso igual. Luego de unos 5 días no transmite más el virus a los mosquitos y entra en un periodo de **Remisión** al que puede ser completo o sufrir una recaída a las 24–48hs con lo que comienza la fase tóxica de la fiebre amarilla y la fase aguda del dengue. En FA el virus se aloja en los órganos internos causando hemorragias y %50 de mortalidad de los enfermos que entran a esta fase. Es la etapa del "Vómito negro".

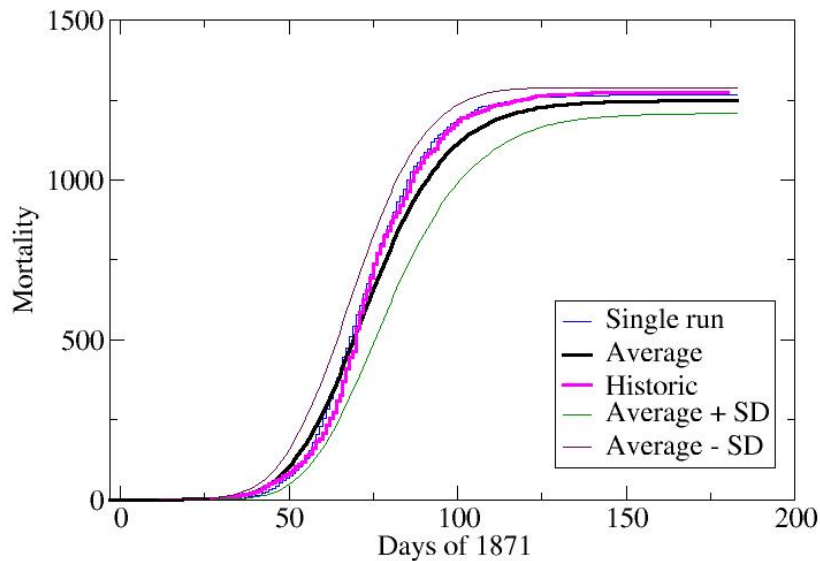


continúa

- ▶ Cuando el mosquito susceptible recoge el virus de un enfermo de dengue en estadio infeccioso, incuba el virus por unos 10-12 días y se vuelve infeccioso hasta su muerte. El modelo es así SEIR-SEI en la nomenclatura usual de los modelos epidemiológicos.
- ▶ Se construyeron en sucesivas etapas modelos para dengue y fiebre amarilla donde los seres humanos no tenían movilidad.
- ▶ Finalmente se incorporó la movilidad de los seres humanos en distintas formas teóricas/expeculativas.
- ▶ En enero de 2009 se envió a publicar un artículo sobre las posibilidades de que circulara dengue en BsAs. El referee preguntó: ¿por qué estudiar epidemias de dengue donde nunca las hubo? El dengue circuló como predecía el modelo en abril-mayo de 2009. Otros modelos (usados por MinSal) lo juzgaban imposible.



El foco San Telmo de la epidemia de FA de 1871



¿Un modelo válido?

- ▶ La validación es una vieja mentira: funcionó aquí entonces va a funcionar en otros casos.
- ▶ Lo cierto es: no fracasó aquí pero puede fracasar en otro lados.
- ▶ La epidemia de dengue de 2009 se da luego de una histórica sequía que (en la estimación de los expertos) diezma la población de mosquitos e impediría la epidemia. ¿Qué dice el modelo? No se puede aplicar, el modelo asume lluvias regulares.
- ▶ Si se incorpora al modelo que la eclosión de los huevos ocurre luego de inundarse los sitios de cría se crea un conflicto. Las larvas emergen en un breve periodo, la densidad de larvas sube enormemente y la mortalidad no-lineal destruye las mas de ellas en tiempos cortísimos. Macroscopicamente la población total disminuye monotonamente con el espaciamiento entre lluvias. Estos fenómenos biológicos no se conocen y son sospechosos.

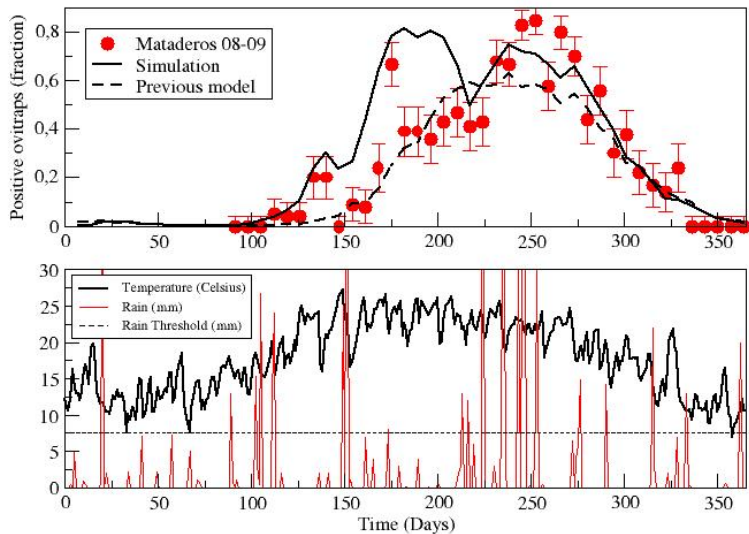


Regulación de la población en el mosquito

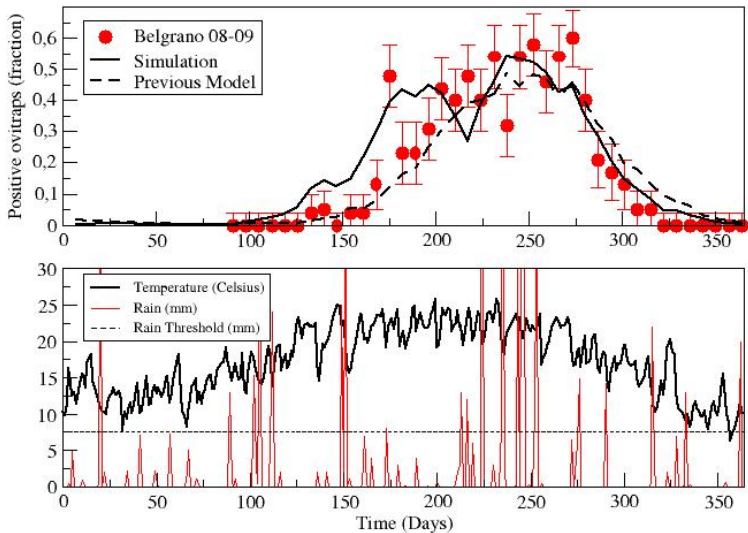
- ▶ Los huevos eclosionan al mojarse, típicamente después de las lluvias.
- ▶ La probabilidad de eclosión está regulada por la presencia (o ausencia) de comida en el medio. (Gillet, 1955-1957)
- ▶ El tiempo medio de desarrollo en los estados de larva y pupa es decreciente con la densidad de comida en el medio.
- ▶ La comida son micro-organismos. Es una variable dinámica, se reproduce, depende del ambiente (por ejemplo la temperatura), es consumida por las larvas.
- ▶ Más allá de un umbral, la falta de comida comienza a aumentar la mortalidad. (Maciá, 2009)



La cuestión de la sequía



La cuestión de la sequía



Compensación de errores e insensibilidad

- ▶ El primer modelo funcionaba bien porque compensaba una mala densidad-dependencia con lluvias supuestamente regulares.
- ▶ Luego de la sequía la población de mosquitos adultos se recupera rápidamente y toma valores parecidos a los del viejo modelo. **El virus del dengue circula en BsAs justo después de terminar la sequía. Por estas razones el viejo modelo funcionaba bien.**
- ▶ ¿Hay más compensaciones? Toda vez que hay parámetros ajustables a lo observable se corre el riesgo de la compensación de errores. No todas las variables medibles son sensibles a todos los parámetros. Por ejemplo, la estrategia reproductiva del mosquito genera huevos en exceso. Habrá insensibilidad a la mortalidad de los huevos. Esto afecta los cálculos que se hacen sobre estrategias de control de población con machos estériles.

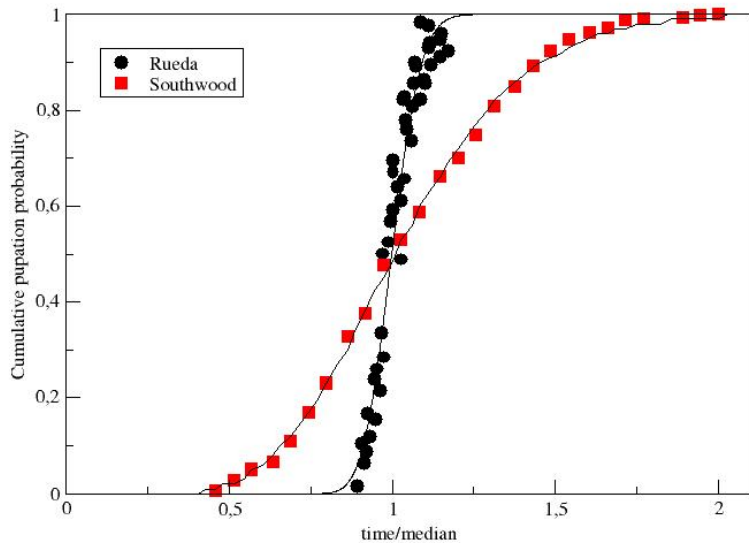


continúa

- ▶ El número de huevos por ciclo dividido la duración del ciclo gonadotrófico da el número de huevos promedio por hembra y por día. Los modelos poblacionales son sensibles a esta combinación pero no a los términos por separado, pero los modelos de dengue dependen de los dos parámetros. **como no hay presión selectiva, se produce dispersión en estos parámetros y se observa importante variabilidad en poblaciones muy cercanas geográficamente (datos de Tejerina, 2009)**
- ▶ Esto implica variabilidad en la evolución de las epidemias de dengue que son sensibles a la duración del ciclo gonadotrófico.
- ▶ El modelo sigue dejando que desear en el seguimiento de las fluctuaciones de poblaciones asociadas a las lluvias irregulares. Se conjetura que se debe a la mala descripción de la estadística de tiempos de desarrollo. Pero los datos que hay son contradictorios.



El laboratorio no es el campo



El laboratorio no es el campo

- ▶ El concepto de cohortes que se maneja en biología de insectos no se corresponde con lo que se observa en el campo sino con condiciones ideales de laboratorio. (Cohorte: desarrollo sincrónico de los individuos sujetos a las mismas condiciones ambientales)
- ▶ La mortalidad depende del ambiente a partir de cierto umbral. Hay entonces dos regímenes, el normal y el de alta mortalidad.
- ▶ Los datos existentes (pero no analizados) desde 1927 a la fecha muestran distribuciones de tiempos de desarrollo en *Drisophila melanogaster* y *Aedes aegypti* que se corresponde con $\Gamma(K, t/\tau)$ (distribución gamma). Y puede asociarse a un proceso por etapas sucesivas de desarrollo.
- ▶ El valor de K disminuye al disminuir la comida disponible. El coeficiente de variabilidad (dispersión standar dividido media) aumenta como \sqrt{K} .



Pensando el desarrollo de nuevo

- ▶ Se postula un modelo en el cual unas pocas etapas de desarrollo se demoran por falta de comida. Un modelo complementario da cuenta el peso final del mosquito adulto.
- ▶ Son los tiempos de estas pocas etapas las que dan la apariencia de menos etapas
- ▶ Estadística de tiempos

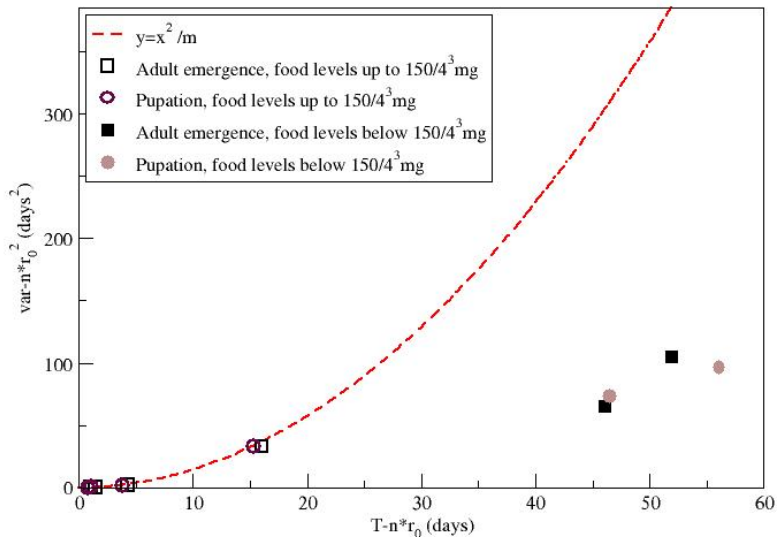
$$P_{Th}(s < t) = \int_0^t \Gamma'(n_p, (s r_0)) \Gamma(m_p, (t-s) r_F) ds \quad (1)$$

$$\Gamma(k, rt) = \frac{1}{\Gamma(k)} \int_0^{rt} s^{k-1} \exp(-s) ds$$

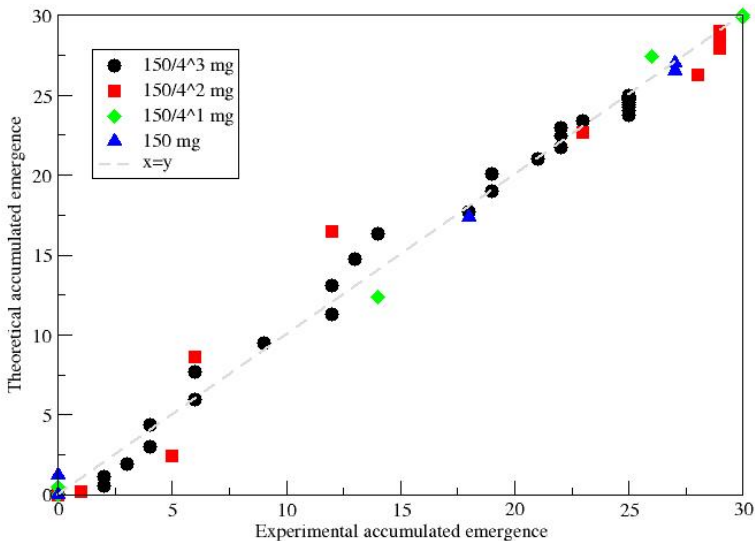
$$\Gamma'(k, rt) = \frac{d}{dt} \Gamma(k, rt)$$



Varianza y media no son independientes



Tiempos de emergencia de adultos. Experimento vs teoría



Conclusiones

- ▶ En cada paso que dimos nos encontramos con saberes faltantes. Cuestiones cuya pregunta se podía hacer pero que nadie formulaba por no saber que hacer con la respuesta, por lo tanto transformadas en no-preguntas.
- ▶ A cada paso surgieron consensos científicos nunca antes puestos seriamente a prueba que no resistieron la constatación lógico-experimental.
- ▶ También aparecen conocimientos desechados por no encajar en los paradigmas consensuados.
- ▶ Los modelos pusieron tensiones al saber establecido y permitieron pensar en términos distintos.
- ▶ La naturaleza no se da por enterada de nuestros consensos.



De tiempo adentro

Quiero una copla que ruede
cuando ya no ruede yo;
semilla hermana del trigo
del tabaco y del arroz,

panaderito de cardo
que ande como sin razón
sin que ni el viento se acuerde
de qué tallo era la flor.

Quiero que ruede mi copla
como la tierra y el sol
lejano ya de la mano
que acaso los redondeó;

recuerdo que ande penando
como un olvido de amor. . .
abrojo que nadie sepa
ni donde se le prendió.

Sé de un rey en cuyas tierras
jamás se ocultaba el sol:
su reino se hizo pedazos
pero su copla quedó.

Polvo se hará mi guitarra;
mi memoria. . . cerrazón;
mi nombre, puede que muera;
mi copla. . . puede que no.

Osiris Rodriguez Castillos



Referencias

1. H. G. Solari y M. A. Natiello. Stochastic population dynamics: the Poisson approximation. *Physical Review* **E 67** 031918 (2003).
2. M Otero, H. G. Solari and N. Schweigmann. A stochastic population dynamics model for *Aedes aegypti*: formulation and application to a city with temperate climate. *Bulletin of Mathematical Biology*, **68**, 1945-1974 (2006).
3. M. Otero, H.G. Solari and N Schweigmann. A stochastic spatial dynamical model for *Aedes aegypti*. *Bulletin of Mathematical Biology* **70**, 1297-1325 (2008).
4. M. J. Otero and H. G. Solari. Stochastic eco-epidemiological model of dengue disease transmission by *Aedes aegypti* mosquito. *Mathematical Biosciences*, **223**, 32-46 (2010).
5. Marcelo J Otero, Daniel Barmak, Claudio O Dorso, Hernán G Solar y Mario A Natiello. Modeling Dengue Outbreaks. *Mathematical Biosciences*, **232**, 87-95 (2011).



Referencias (cont.)

6. D.H. Barmak, C.O. Dorso, M. Otero y H.G. Solari. Dengue epidemics and human mobility. *Physical Review E* **84**, 011901 (2011)
7. V Romeo Aznar, Marcelo Otero, Maria Sol de Majo, Sylvia Fischer y Hernán G Solari. Modeling the complex hatching and development of *Aedes aegypti* in temperate climates. *Ecological Modelling* **253**, 44-55 (2013).
8. M L Fernández, M Otero, N Schweigmann y H G Solari. A mathematically assisted reconstruction of the initial focus of the yellow fever outbreak in Buenos Aires (1871). *Papers in Physics*, 2013 DOI: <http://dx.doi.org/10.4279/pip.050002>.
9. Paula Bergero, Carlos A. Ruggerio, Ruben Lombardo, Nicolás Schweigmann, Hernán Solari. Dispersal of *Aedes aegypti*: field study in temperate areas and statistical approach. *Journal of Vector Borne Diseases*, September (2013).



Referencias (cont.)

10. D. Barmak, C. Dorso, M. Otero y H. G. Solari. Modelling interventions during a dengue outbreak. *Epidemiology and infection*, 142, 545–561 (2014)
doi:10.1017/S0950268813001301
11. H. G. Solari and M. A. Natiello. Linear Processes in Stochastic Population Dynamics. *The Scientific World Journal - Journal of Probability and Statistics*, 2014, Article ID 873624, 15 pages. doi:10.1155/2014/873624.
12. V. Romeo Aznar, M. S. de Majo, S. Fischer, D Francisco, M.A. Natiello y H. G. Solari. A model for the development of *Aedes (Stegomyia) aegypti* as a function of the available food. 2014

