

**MODELADO Y SIMULACIÓN EPIDEMIOLÓGICA PARA DENGUE EN EL ÁREA
METROPOLITANA DE BUCARAMANGA, EMPLEANDO LA HERRAMIENTA DE
SIMULACIÓN STEM**

Jhoan Andrés Sánchez Padilla

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOMECÁNICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y DE
TELECOMUNICACIONES**

BUCARAMANGA

2017

MODELADO Y SIMULACIÓN EPIDEMIOLÓGICA PARA DENGUE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA, EMPLEANDO LA HERRAMIENTA DE SIMULACIÓN STEM

Jhoan Andrés Sánchez Padilla

Proyecto de grado en modalidad de Investigación para optar al título de Ingeniero Electrónico

Director:

**Daniel Alfonso Sierra Bueno
Doctor en Ingeniería Biomédica**

Codirectores:

**Franklin Alexander Sepúlveda Sepúlveda
Doctor en Ingeniería**

**Ruth Aralí Martínez Vega
Doctor en Ciencias de la Salud Pública**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
FACULTAD DE INGENIERÍAS FISICOMECAÑICAS
ESCUELA DE INGENIERÍA ELÉCTRICA, ELECTRÓNICA Y DE
TELECOMUNICACIONES
BUCARAMANGA**

2017

CONTENIDO

	Pg.
INTRODUCCIÓN	15
1. MARCO TEÓRICO.....	20
1.1 GENERALIDADES DEL VIRUS DENGUE	20
1.1.1 Epidemiología del dengue.....	21
1.1.2 Impacto en la salud pública y la economía	23
1.1.3 Manifestaciones clínicas	24
1.1.4 Control del vector	25
1.1.5 Vacunas contra el dengue	26
1.2 MODELADO EPIDEMIOLÓGICO	27
1.2.1 Modelos en epidemiología	28
1.2.2 Modelo SI.....	29
1.2.3 Modelo SIR	31
1.2.4 Modelo vector-huésped.....	33
1.2.5 STEM.....	37
1.3 OPTIMIZACIÓN Y AJUSTE DE MODELOS MATEMÁTICOS	38
1.3.1 Calibración	39
1.3.2 Algoritmos de optimización y ajuste	39
1.3.2.1 Regresión no lineal	40
1.3.2.2 Minimización libre de derivadas	40
1.3.2.3 Algoritmos Genéticos	41
1.3.3 Validación	42
1.3.4 Error estándar y error cuadrático medio	43
1.3.5 Métodos de Monte Carlo.....	43
2. MODELO PARA LA DINÁMICA DEL DENGUE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA	45
2.1 MODELO BASADO EN LA GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN	45
2.2 MODELO BASADO EN DOS SEROTIPOS	48

2.3 MODELO BASADO EN TRES SEROTIPOS	53
3. AJUSTE DEL MODELO A LOS REPORTES OFICIALES DEL AMB.....	59
3.1 GENERALIDADES DEL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA	59
3.2 ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS.....	59
3.2.1 Población real en riesgo (N_H).....	60
3.2.2 Tasa de Natalidad y Mortalidad (μ_H)	61
3.2.3 Tasa de Recuperación de la enfermedad (γ)	61
3.2.4 Factor de disminución de la susceptibilidad a contraer el virus (ϕ)	62
3.2.5 Función de cambios climáticos	63
3.2.6 Subregistro de información	66
3.3 REPORTES OFICIALES DE CASOS DE DENGUE EN EL AMB.....	67
3.4 AJUSTE Y OPTIMIZACIÓN DE PARÁMETROS.....	68
3.4.1 Modelo basado en la gravedad de la infección	69
3.4.2 Modelo basado en dos serotipos	72
3.4.3 Modelo basado en tres serotipos	74
3.4.4 Resumen de resultados	76
3.5 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL MODELO.....	76
3.5.1 Sensibilidad del modelo respecto a los parámetros (Figuras 31 a 42).....	76
3.5.2 Sensibilidad del modelo respecto a condiciones iniciales	84
3.6 ANÁLISIS DEL MODELO	96
3.6.1 Análisis biológico de los parámetros ajustados.....	96
3.6.2 Simulaciones 2005-2015.....	98
3.6.2.1 Total casos de Dengue y Dengue Grave 2005-2015	98
3.6.2.2 Dinámica de la población susceptible y recuperada	100
3.6.2.3 Circulación de serotipos.....	101
3.6.2.4 Población del vector.....	103
3.6.3 Punto de equilibrio libre de enfermedad (DFE)	104
3.6.4 Tasa Básica de Reproducción	104
3.6.5 Equilibrio endémico.....	106
3.6.6 Estabilidad	106
4. PRONÓSTICOS DEL DENGUE PARA EL AMB 2016-2020.....	110
4.1 CONSIDERACIONES PREVIAS	110

4.2 ESCENARIO SIN MEDIDAS DE CONTROL	112
4.3 ESCENARIO CON CONTROL DEL VECTOR POR OVILLANTAS	116
4.4 ESCENARIO CON CONTROL POR VACUNACIÓN	122
5. CONCLUSIONES.....	129
6. APORTES ORIGINALES	131
7. RECOMENDACIONES	132
REFERENCIAS	133
BIBLIOGRAFÍA.....	141

LISTA DE FIGURAS

	Pg.
Figura 1. Ciclo de infección.....	21
Figura 2. Distribución del dengue 2015	22
Figura 3. Incidencia por departamentos.....	22
Figura 4. Evolución de la enfermedad en el huésped	24
Figura 5. Ciclo de vida del vector.....	26
Figura 6. Modelos en epidemiología	29
Figura 8. Simulación modelo SI	31
Figura 9. Modelo SIR endémico.....	32
Figura 10. Simulación modelo SIR.....	34
Figura 11. Modelo vector-huésped	35
Figura 12. Simulación modelo vector-huésped.....	36
Figura 13. Modelo SIR simulado en STEM.....	38
Figura 14. Esquema de un algoritmo genético	42
Figura 15. Dinámica de la población del vector para el modelo 1	46
Figura 16. Dinámica de la población del Huésped para el modelo 1	46
Figura 17. Dinámica de la población del vector para el modelo 2.....	50
Figura 18. Dinámica de la población del Huésped para el modelo 2	50
Figura 19. Dinámica de la población del vector para el modelo 3.....	55
Figura 20. Dinámica de la población del huésped para el modelo 3.....	55
Figura 21. Entradas y salidas del ajuste del modelo.....	60
Figura 22. Función para el cambio trimestral en las lluvias durante un año	64
Figura 23. Función para el cambio trimestral en las lluvias periodo 2005-2010	66
Figura 24. Subregistro y mal registro de casos de dengue.....	67
Figura 25. Datos recolectados para el ajuste del modelo	68
Figura 26. Ajuste del modelo 1 con algoritmos genéticos.....	70
Figura 27. Ajuste del modelo 1 mejorado	71

Figura 28. Ajuste del modelo 2 con algoritmos genéticos	72
Figura 29. Ajuste del modelo 2 mejorado	73
Figura 30. Ajuste del modelo 3	74
Figura 31. Efecto en el modelo con variaciones de β_V	77
Figura 32. Resultado simulación de Montecarlo para β_V	77
Figura 33. Efecto en el modelo con variaciones de β_H	78
Figura 34. Resultado simulación de Montecarlo para β_H	78
Figura 35. Efecto en el modelo con variaciones de μ_V	79
Figura 36. Resultado simulación de Montecarlo para μ_V	80
Figura 37. Efecto en el modelo con variaciones de ϕ	80
Figura 38. Resultado simulación de Montecarlo para ϕ	81
Figura 39. Efecto en el modelo con variaciones de μ_H	82
Figura 40. Resultado simulación de Montecarlo para μ_H	82
Figura 41. Efecto en el modelo con variaciones de γ	83
Figura 42. Resultado simulación de Montecarlo para γ	83
Figura 43. Simulación de Montecarlo para $S_V(0)$	85
Figura 44. Simulación de Montecarlo para $I_{V1}(0)$	85
Figura 45. Simulación de Montecarlo para $I_{V2}(0)$	86
Figura 46. Simulación de Montecarlo para $I_{V3}(0)$	86
Figura 47. Simulación de Montecarlo para $S_H(0)$	87
Figura 48. Simulación de Montecarlo para $I_{H1}(0)$	87
Figura 49. Simulación de Montecarlo para $I_{H2}(0)$	88
Figura 50. Simulación de Montecarlo para $I_{H3}(0)$	88
Figura 51. Simulación de Montecarlo para $R_1(0)$	89
Figura 52. Simulación de Montecarlo para $R_2(0)$	89
Figura 53. Simulación de Montecarlo para $R_3(0)$	90
Figura 54. Simulación de Montecarlo para $I_{H12}(0)$	90
Figura 55. Simulación de Montecarlo para $I_{H23}(0)$	91
Figura 56. Simulación de Montecarlo para $I_{H31}(0)$	91
Figura 57. Simulación de Montecarlo para $R_{12}(0)$	92
Figura 58. Simulación de Montecarlo para $R_{23}(0)$	92

Figura 59. Simulación de Montecarlo para $R_{31}(0)$	93
Figura 60. Simulación de Montecarlo para $IH_{123}(0)$	93
Figura 61. Simulación de Montecarlo para $IH_{231}(0)$	94
Figura 62. Simulación de Montecarlo para $IH_{312}(0)$	94
Figura 63. Simulación de Montecarlo para $R_H(0)$	95
Figura 64. Total de casos de dengue según el modelo entre 2005 y 2016.....	99
Figura 65. Total de casos de dengue grave y dengue no grave según el modelo entre 2005 y 2016	99
Figura 66. Población susceptible según el modelo entre 2005 y 2016	101
Figura 67. Población recuperada según el modelo entre 2005 y 2016	102
Figura 68. Circulación de serotipos según el modelo entre 2005 y 2016.....	102
Figura 69. Población del vector según el modelo entre 2005 y 2015.....	103
Figura 70. Raíces del Jacobiano del sistema.....	109
Figura 71. Función de cambios en las lluvias para 2016-2020	111
Figura 72. Simulación del modelo entre 2005 y 2021	112
Figura 73. Casos de dengue pronosticados para 2016-2021	113
Figura 74. Simulación escenario sin control en STEM.....	115
Figura 75. Simulación del modelo con control del vector por ovillantas	119
Figura 76. Simulación escenario con ovillantas en STEM	121
Figura 77. Efecto de la vacunación entre compartimientos	123
Figura 78. Simulación del modelo con control del vector por vacunación.....	125
Figura 79. Simulación escenario con vacunación en STEM	127

LISTA DE TABLAS

	Pg.
Tabla 1. Parámetros y variables del modelo 1	47
Tabla 2. Parámetros y variables del modelo 2	52
Tabla 3. Parámetros y variables del modelo 3	58
Tabla 4. Población AMB según DANE	61
Tabla 5. Tiempo de recuperación de la enfermedad.....	62
Tabla 6. Histórico de precipitaciones en el AMB 2005-2015.....	64
Tabla 7. Fenómenos de el niño y la niña entre 2005 y 2015	65
Tabla 8. Parámetros y valores iniciales modelo 1 mejorado.....	71
Tabla 9. Parámetros y valores iniciales modelo 2 mejorado.....	73
Tabla 10. Parámetros y valores iniciales modelo 3.....	75
Tabla 11. Resumen resultados del ajuste	76
Tabla 12. Simulación montecarlo para β_v	77
Tabla 13. Simulación montecarlo para β_h	79
Tabla 14. Simulación montecarlo para μ_v	79
Tabla 15. Simulación montecarlo para ϕ	81
Tabla 16. Simulación montecarlo para μ_h	81
Tabla 17. Simulación montecarlo para γ	83
Tabla 18. Simulación montecarlo para condiciones iniciales	95
Tabla 19. Consolidado de casos de dengue para 2005-2015 según el modelo ..	100
Tabla 20. Pronostico para población del AMB 2016-2020	110
Tabla 21. Pronostico para casos de dengue reportados en el AMB 2016-2020 ..	113
Tabla 22. Costos por caso de dengue	114
Tabla 23. Costo total pronosticado por infecciones de dengue en el AMB 2016- 2020	114
Tabla 24. Pronóstico para casos de dengue 2016-2020 con estrategia de control por ovillantas.....	120

Tabla 25. Costo total pronosticado por infecciones de dengue en el AMB 2016-2020 estrategia de control con ovillantas	120
Tabla 26. Costo total de la estrategia de control con ovillantas	121
Tabla 27. Pronóstico para casos de dengue 2016-2020 con estrategia de control por vacunación semanal	126
Tabla 28. Costo total pronosticado por infecciones de dengue en el AMB 2016-2020 estrategia de control con vacunación semanal	127
Tabla 29. Costo total de la estrategia de control con vacunación semanal	127
Tabla 30. Cuadro comparativo de escenarios de dengue para el AMB 2016-2020	128

RESUMEN

TÍTULO:

MODELADO Y SIMULACIÓN EPIDEMIOLÓGICA PARA DENGUE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA, EMPLEANDO LA HERRAMIENTA DE SIMULACIÓN STEM*

AUTOR: Jhoan Andrés Sánchez Padilla**

PALABRAS CLAVE: Modelado, Epidemiología, Dengue, Serotipo, Ajuste del Modelo, STEM.

DESCRIPCIÓN:

La gran mayoría de disciplinas de las ciencias hace uso de herramientas de modelado y simulación para describir fenómenos que requieren ser estudiados. El hecho de tener la posibilidad de aproximarse a un evento real, a través de una simulación, permite analizar características que no son sencillas de descubrir. Desde otra perspectiva, el modelado y simulación permite conocer un suceso sin necesidad de repetirlo físicamente una gran cantidad de veces, crucial si lo que se investiga genera impactos económicos o no es posible reproducirlo con facilidad. Una de las aplicaciones del modelado y simulación de sistemas es la representación de modelos biológicos o de poblaciones desde el panorama de la epidemiología, permitiendo la observación de la dinámica de las poblaciones y las enfermedades. El proceso de definición y ajuste de un modelo matemático para describir el comportamiento del virus Dengue en el Área Metropolitana de Bucaramanga es relatado en este documento, que se divide en 4 capítulos. Una sección inicial que describe las características fundamentales del dengue, así como algunos de sus aspectos a nivel de epidemiología. De igual manera se comenta toda la base teórica sobre la cual se sustenta el desarrollo de la propuesta de solución al problema. La segunda parte del documento relata de manera concreta la propuesta y definición del modelo que será utilizado, el cual debe ser ajustado a una serie de datos generados a partir de bases de datos del sistema SIVIGILA del Instituto Nacional de Salud (INS). La metodología y resultados para el ajuste del modelo se exponen en la tercera sección, así como diversas técnicas para evaluar su eficiencia y sensibilidad. Finalmente, el capítulo cuarto analiza las proyecciones realizadas a partir del sistema previamente ajustado, para la zona de interés y dentro de los siguientes 5 años (2016-2020).

*Trabajo de Grado

** Universidad Industrial de Santander, Facultad de Ingenierías Fisicomecánicas, Escuela de Ingeniería Eléctrica, Electrónica y de Telecomunicaciones. Director, PhD Daniel Sierra.

ABSTRACT

TITLE:

MODELING AND EPIDEMIOLOGICAL SIMULATION FOR DENGUE IN THE METROPOLITAN AREA OF BUCARAMANGA, USING STEM SIMULATION TOOL*

AUTHOR: Jhoan Andrés Sánchez Padilla**

KEYWORDS: Modeling, Epidemiology, Dengue, Serotype, Model Fitting, STEM.

DESCRIPTION:

Most of science areas use modeling and simulation tools to describe phenomena that need to be studied. The possibility of approaching a real event, through a simulation, allows to analyze some features that are not simple to discover. From another perspective, modeling and simulation allows to know an event without having to repeat it physically a lot of times, this is important if the phenomena generates economic impacts or is not possible to reproduce it easily.

One application of modeling and simulation of systems is the biological modeling or population modeling in epidemiology, allowing the observation of the dynamics about populations and diseases.

The process of choosing and fitting a mathematical model to describe the behavior of the dengue virus in the AMB is reported in this document, which is divided into 5 chapters.

An initial section describing fundamentals about dengue, as well as some of its epidemiological aspects. The theoretical basis for solving the problem is discussed also.

The second part relates the proposal and choosing of the model that will be used, which must be fitting respect to real data generated from databases of the SIVIGILIA system. The methodology and results for the fitting are presented in the third section, as well as several techniques to evaluate its efficiency and sensitivity. Finally, chapter fourth analyzes the projections made from the previously fitting system, for the area of interest and within the next 5 years (2016-2020).

*Thesis

**Industrial University of Santander, Physico-mechanical Engineering school, Electrical and Electronic School. Director, PhD Daniel Sierra.

INTRODUCCIÓN

Hacia el siglo XVIII se comenzaron a plantear modelos que estudiaban la dinámica de la viruela dentro de las poblaciones humanas. Antes de esto no había manera de analizar el comportamiento de la enfermedad más que con los datos deficientemente reportados a las autoridades de salud. Hacia principios del siglo XX, Hamer y Soper presentaron modelos matemáticos que describían la propagación del sarampión en Glasgow, Escocia [5]. Los avances más significativos en el modelado de infecciones se dieron hacia mediados del mismo siglo con Kermack y McKendrick, quienes definieron una serie de modelos epidemiológicos en tiempo continuo, y Reed and Frost, quienes hicieron lo mismo en tiempo discreto [5]. Desde entonces se ha incrementado el interés de la humanidad por conocer la manera en que se expanden las epidemias. Diversos estudios en todo el mundo basados en modelos y simulaciones para enfermedades han permitido avances en la erradicación de la patología (como en el caso de la viruela), o como mínimo han contribuido notablemente al descenso de la frecuencia de contagio llegando a prevenir periodos epidémicos.

Según [5], “el estudio de la ocurrencia de una enfermedad y todos los factores que la influyen es conocido como epidemiología”. Esta área de las ciencias médicas engloba la información recopilada por la humanidad acerca de las epidemias conocidas; sin embargo, no solamente requiere análisis de profesionales en salud, también es necesario emplear otras ramas de la ciencia con el fin de obtener una perspectiva más amplia de la evolución de las enfermedades.

La epidemiología incluye el estudio de enfermedades que son transmitidas por vectores; un vector puede ser cualquier organismo que tiene la capacidad de transmitir un patógeno a otro organismo vivo [60], dicho esto, un vector puede ser un ave, un roedor e incluso un insecto.

Entre las infecciones más estudiadas en la epidemiología se encuentran la malaria, la fiebre amarilla y el dengue, todas ellas transmitidas a través de la

picadura de mosquitos de la familia *Culicidae* [60]. En el caso del dengue el vector principal es la hembra del género *Aedes aegypti*, y en menor grado, del género *Aedes albopictus*, organismos encargados de la transmisión a través de la picadura a humanos [3]. Según estimaciones recientes, el virus Dengue (DENV) produce 390 millones de infecciones anuales, y lo que genera mayor preocupación, se estima que alrededor de 4000 millones de personas de 128 países están en riesgo de contraer una infección causada por este virus [3].

Si bien la carga total de la enfermedad a nivel mundial es incierta, es vital mejorar los sistemas de registro de información acerca de la infección, con el fin de diseñar estrategias encaminadas a controlar su expansión o de ser posible, que lleven a erradicarla.

La importancia de mejorar la respuesta contra el dengue radica en aumentar la protección para la gran cantidad de población que se encuentra en zonas endémicas de la enfermedad, donde no solamente se presentan casos de dengue en ciertos periodos de tiempo, sino que las infecciones a causa del virus son relativamente constantes y permanecen en el tiempo [62]. Este comportamiento genera un importante problema de salud pública, de manera más crítica en países donde la incidencia de la enfermedad ha aumentado y cuyos sistemas de salud son precarios [3] por lo que no tienen manera de cubrir la atención de la totalidad de casos de la enfermedad.

A lo anterior debe sumarse otro problema, DENV puede causar desde una infección asintomática hasta la muerte. Según la definición de la OMS la infección sintomática se clasifica en dengue no grave, que presenta síntomas gripales y molestias sin complicaciones, y dengue grave que incluye el compromiso de órganos, lo que puede conducir incluso a la muerte [3]. De igual manera, no existe tratamiento específico contra la infección, sin embargo, un diagnóstico oportuno y el acceso a asistencia médica disminuye la tasa de mortalidad por debajo del 1% del total de casos [3].

Por otro lado, el vector que transmite el virus habita en climas tropicales y subtropicales, de manera más específica en aglomeraciones urbanas cuyo piso térmico no sea superior a los 2200 msnm [4], donde encuentra lugares propicios para prosperar, alimentarse y reproducirse. Colombia y en particular, el Área Metropolitana de Bucaramanga (AMB), se localizan en una zona adecuada para el desarrollo del vector *Aedes* y, por tanto, en una zona endémica de dengue [5]. Según el Observatorio de Salud Pública de Santander (OSPS) [61], en los últimos años se ha presentado un aumento notable en el departamento, en cuanto a casos notificados de dengue y dengue grave, impactando en la calidad de vida de los Santandereanos y de manera más significativa, la de los habitantes del AMB, núcleo urbano que concentra más de la mitad de la población Santandereana [2].

Lo descrito en el informe epidemiológico [61] justifica concentrar esfuerzos en mejorar el conocimiento y la respuesta frente al dengue, incrementando la necesidad de diseñar un sistema que permita monitorizar su comportamiento en zonas endémicas, entre ellas el 90% del territorio colombiano y el AMB. Para tal fin, es útil implementar un modelo predictivo que se ajuste con alto grado de certeza al desarrollo y la influencia de dicha enfermedad en el AMB, herramienta con la cual puede ser posible prever el curso del dengue y diseñar estrategias y planes de contingencia que permitan hacer frente al virus.

Previamente se han desarrollado estudios similares que han resultado en modelos que describen el comportamiento del dengue, James plantea un modelo con la presencia de dos serotipos del virus y analiza su efecto en una población [55]. Así mismo se revisa el impacto de los cambios climáticos en la expansión del virus. Supriatna et. al. desarrollan un modelo de dengue estratificado en dos grupos de edad con el objetivo de verificar en que grupo poblacional tiene mayor repercusión una epidemia de dengue [56]. De igual manera, Erickson et. al. diseñan un modelo para el virus con población del vector variable, demostrando la relación entre el aumento de casos de infección y el aumento en la población del mosquito [63].

Otros autores han implementado modelos de tipo estocástico, que describen la dinámica diaria de la transmisión del virus en un ambiente urbano [64]. Así como modelos en los que se plantean estrategias de control como la vacunación y se estudia su impacto en el desarrollo de la enfermedad [65].

Sin embargo, no se ha encontrado un estudio que plantee el problema específicamente en el área de interés o en una zona lo suficientemente similar como para describir la circulación del dengue en el AMB. Tampoco se han realizado estudios que den una visión acerca de la interacción entre la población de la ciudad y el vector, ni entre subtipos de la enfermedad, razones por las cuales se justifica el trabajo de grado: Modelado y Simulación epidemiológica para Dengue en el Área Metropolitana de Bucaramanga empleando la herramienta de simulación STEM.

Este trabajo de grado tiene como propósito el desarrollo de un modelo basado en compartimientos y ecuaciones diferenciales que permita describir el comportamiento del dengue en el AMB, teniendo en cuenta tres serotipos del virus, factores climáticos anuales y otros fenómenos como “El Niño” y “La Niña”. Como valor agregado se plantean posibles escenarios para la ciudad dentro de los 5 años siguientes (2016-2020), que generen un punto de partida para que las autoridades de salud de la zona evalúen la implementación de estrategias o campañas y su impacto en la sanidad y en las finanzas del AMB.

Para llevar a cabo la investigación se recurre inicialmente a una revisión bibliográfica de los modelos epidemiológicos basados en ecuaciones diferenciales desarrollados previamente, donde se incluya el contacto e interacción entre poblaciones de vectores y huéspedes, así como la presencia de diversos tipos de la enfermedad, de manera más concreta, distintos serotipos del virus Dengue. Posteriormente se realiza una recolección de datos estadísticos concernientes a los casos de dengue y dengue grave que se han reportado al Instituto Nacional de Salud (INS) y que han ocurrido dentro de las ciudades de Bucaramanga, Floridablanca, Piedecuesta y Girón, en el departamento de Santander.

La tercera etapa del proyecto se basa en la selección y planteamiento de tres modelos como extensión de los modelos estudiados, que representen de manera acertada la evolución del dengue en el AMB. Evaluación de sus características y definición de su respectivo sistema de ecuaciones diferenciales. De igual manera se identifican los parámetros que deben ser ajustados según cada modelo y se estiman valores o rangos para algunos de ellos. Seguido a esto se lleva a cabo el ajuste de los modelos respecto a los datos recolectados empleando diferentes técnicas de ajuste y optimización, etapa que concluye con la selección de la herramienta más adecuada y del modelo que mejores resultados presentó, sustentado en una comparación a partir del error cuadrático medio y razón de correlación.

El siguiente paso en el desarrollo del trabajo es realizar una simulación del modelo ajustado para el periodo 2005-2015, un análisis de sensibilidad para parámetros y condiciones iniciales empleando métodos de Montecarlo, al igual que el respectivo análisis de resultados obtenidos desde la perspectiva epidemiológica (se compara con los datos disponibles en SIVIGILA y en OSPS para confirmar la validez del modelo).

Para finalizar, se genera una serie de pronósticos para el AMB a partir del modelo y para el periodo 2016-2020, donde se incluye la evaluación de tres escenarios, uno sin control, uno con control por ovillantas y uno con control por vacunación. Se Cuantifica el impacto en relación a la cantidad de casos de dengue y dengue grave, así como el costo de la epidemia en cada uno de los tres escenarios. De igual manera se realiza la documentación respectiva acerca de los resultados obtenidos a través del proyecto. Conclusiones, propuestas de trabajo futuro y recomendaciones.

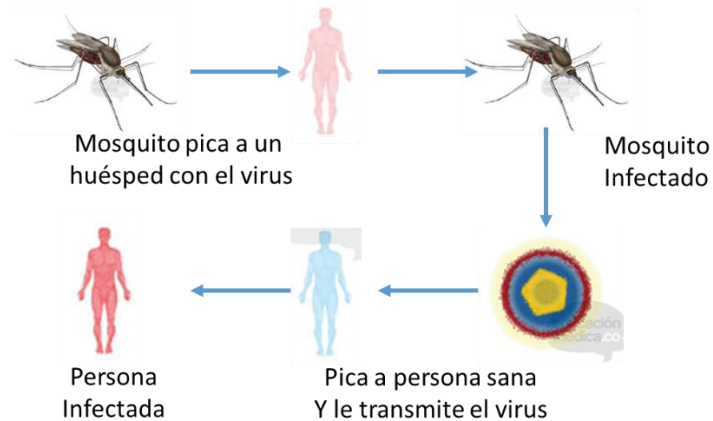
1. MARCO TEÓRICO

1.1 GENERALIDADES DEL VIRUS DENGUE

La fiebre del dengue y la fiebre hemorrágica del dengue son enfermedades causadas por el flavivirus Dengue (DENV) [9]. Esta enfermedad no es transmisible directamente entre humanos, por lo que necesita de un vector para infestar a otros individuos. El vector principal es la hembra del mosquito *Aedes*, del género *Stegomyia*, insectos provenientes del continente africano y que se han diseminado por casi todo el planeta en décadas recientes [9]. La transmisión a humanos ocurre cuando el mosquito infectado con el patógeno, pica al huésped en busca de alimento (ver figura 1), una vez sucede esto, el virus entra en el torrente sanguíneo [3]. Se conocen cuatro serotipos del virus (DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4), cada uno de ellos capaz de infectar.

Actualmente el dengue se puede encontrar en la mayoría de países con climas tropicales y subtropicales. En el caso de América Latina y el Caribe, se logró la erradicación del vector y del virus hacia la década de 1960 gracias al programa de erradicación implementado por la Organización Panamericana de la Salud (OPS) [9]. Sin embargo, hacia la década de 1970 el programa fue discontinuado y se presentó una reinvasión del *A. Aegypti* en la mayoría de países. Para 2012, el vector presentaba una distribución similar a la que se veía en 1940 [9].

Figura 1. Ciclo de infección



Adaptado de [72]

1.1.1 Epidemiología del dengue. Actualmente el dengue está presente en todos los países de América excepto en Canadá, aun así, el mayor riesgo de contraer el virus se presenta en las zonas más cercanas al ecuador, entre ellas, Colombia, donde la incidencia por la enfermedad llega a 200 casos por cada 100 mil habitantes [66]. Otro aspecto importante de la enfermedad en nuestro país es la circulación simultánea de los cuatro serotipos del virus, no obstante, son los primeros tres los responsables de la mayor cantidad de infecciones y manifestaciones graves [6] [66]. En la figura 2 se presenta la distribución del virus en el mundo.

La medida más informativa acerca de la circulación del virus en la población es el número total de casos ocurridos en una determinada zona [9]. Según OPS, al cierre del 2014 se reportaron en América un total de 1.176.529 casos de dengue, 16.238 casos graves y 761 muertes, para una tasa de letalidad por la enfermedad del 0.06% [67]. De manera particular en Colombia, en 2014 fueron reportados al INS 105.356 casos de dengue y 2.619 casos de dengue grave. El Departamento de Santander reportó un 13.3% de dichos casos, siendo la región con mayor número de infecciones y el núcleo urbano más afectado el AMB, donde se hallaron

circulando los serotipos DENV-1, DENV-2 y DENV-3 y un total de 10.460 casos asociados al dengue, lo que significó una incidencia de más de 200 casos por cada 100 mil habitantes [68] (ver figura 3).

Figura 2. Distribución del dengue 2015

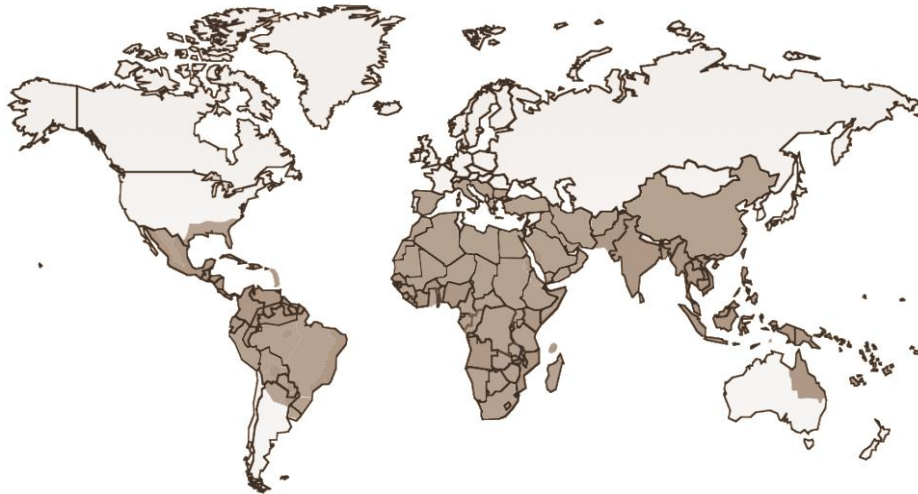
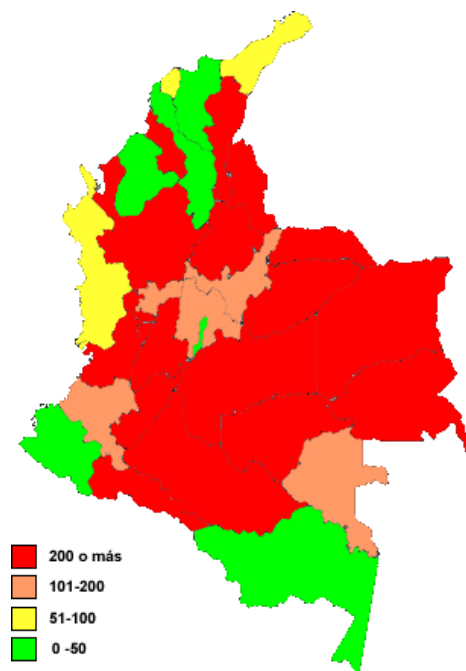


Figura 3. Incidencia por departamentos



1.1.2 Impacto en la salud pública y la economía. El dengue se ha convertido en un problema de salud pública de tipo mayúsculo en el mundo, esto debido a la gran cantidad de infecciones (390 millones anualmente), un alto porcentaje de ellas (25% aproximadamente) requieren atención médica, lo que resulta en un gasto importante en cuanto a recursos de los sistemas de salud pública en los países principalmente afectados [9].

El impacto económico del virus puede medirse a partir de tres componentes:

- Costo directo por las infecciones sintomáticas, es decir, el costo para el sistema de salud público respecto al total de casos de dengue y dengue grave que han requerido atención médica.
- Costos por prevención y control, relacionados con acciones preventivas y de control sobre la enfermedad y de manera más concreta sobre el vector.
- Otros costos, que son más complejos de medir, como el descenso en la productividad, en el turismo o en la actividad económica de la zona afectada por la enfermedad y demás costos indirectos asociados a los casos.

Para Colombia, se estima que en los últimos tres años el dengue costó cerca de 771 mil millones de pesos colombianos [69], lo que resulta de sumar los tres componentes previamente señalados. Particularmente, el dengue en Santander y en el AMB cuesta alrededor de 5 mil millones de pesos anuales [70].

De igual manera, en nuestro país, el dengue representa un problema de salud pública prioritario debido a la intensa transmisión viral, ciclos epidémicos cortos, aumento en los casos de dengue grave, circulación simultánea de varios serotipos y urbanización incontrolada con viviendas inadecuadas [68]. Las situaciones mencionadas tienen repercusión en todo el territorio nacional, incluida el AMB, aumentando la problemática de la enfermedad en la zona y sobrecargando el deficiente sistema de salud.

1.1.3 Manifestaciones clínicas. Una infección por DENV puede presentarse sin necesidad de que el huésped desarrolle síntomas, sin embargo, es común presentar un amplio espectro sintomatológico desde el punto de vista clínico: cuadros febriles, cuadro hemorrágico, choque, hepatitis, encefalopatía (dengue grave), entre otros [71]. Luego de un periodo de incubación de entre 5 y 7 días, se inicia una fase febril de la enfermedad que puede durar cerca de una semana (5 días en promedio), caracterizada por fiebre alta (39-40°C) acompañada de dolores de cabeza, malestar general, mialgias y otros síntomas [9]. Seguido a esta etapa se presenta la fase crítica que persiste entre 48 y 72 horas, en la cual se pueden presentar las mayores complicaciones como choque hipovolémico, hemorragias mayores y falla de órganos, dando lugar a una infección grave. Finalmente, el individuo ingresa a un ciclo de recuperación donde los niveles de temperatura y fluidos regresan a su estado normal [9]. La figura 4 representa de manera gráfica el desarrollo y las manifestaciones de la enfermedad.

Figura 4. Evolución de la enfermedad en el huésped

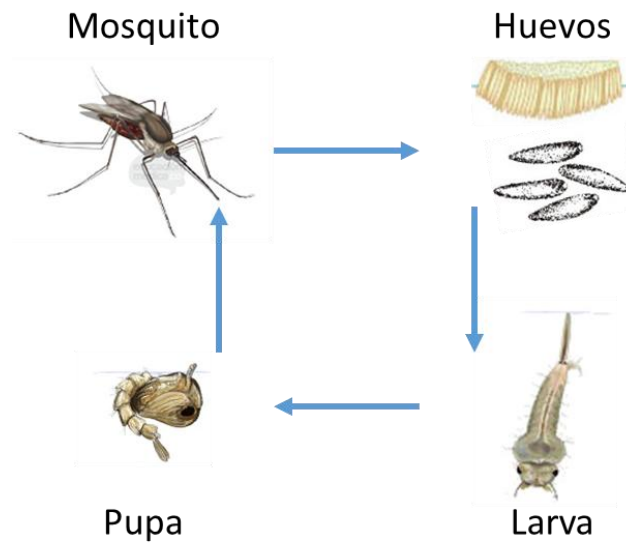
Días de enfermedad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Temperatura	40°			38°			Dentro del rango normal			
Manifestaciones clínicas	Deshidratación			Posible shock hemorrágico			Reabsorción de fluidos			
Cambios en fluidos sanguíneos				Aumenta hematocrito disminución de plaquetas			Retorno a valores normales			
Curso del dengue	Febril			Crítica			Recuperación			

Adaptado de [9]

1.1.4 Control del vector. Si bien se realizaron esfuerzos con el fin de controlar y erradicar el vector, dichos esfuerzos resultaron infructuosos en algunos países provocando que el mosquito infestara nuevamente el continente a finales de la década de los 70s. El control del mosquito es prácticamente inexistente en la mayoría de países donde el dengue es endémico, por tanto, la vigilancia se realiza a través de la notificación semanal de casos [72]. En Colombia, las acciones de control sobre el vector están enfocadas en la educación a las poblaciones humanas, recalcando la importancia de eliminar los posibles criaderos en los que el mosquito encuentre un hábitat propicio para su ovoposición [72]. La implementación de esta estrategia no trae resultados a muy corto plazo, requiere de tiempo para lograr una significativa reducción en la población del vector y de manera indirecta lograr disminuir el número de casos de infección, como se demostró en Guatemala [20]. A lo largo de la historia se han empleado insecticidas como método de control del *Ae. aegypti*, causando que el vector adquiriera resistencia por cuenta de la deficiente fumigación, además de representar problemas de salud para los pobladores de las zonas donde son utilizados [9]. A pesar de estos problemas, la OMS recomienda poner en marcha acciones de fumigación en zonas donde el virus presente comportamiento endemo-epidémico.

Las medidas de control en general se han enfocado en reducir el número de criaderos de mosquito y en reducir su población cuando se encuentra en estado de larva, pero existen otras estrategias encaminadas a reducir la población en estado adulto (ver figura 5), como el caso de las ovitrampas [9], el uso de aerosoles para espacios pequeños y residenciales, las ovitrampas letales, la protección personal con repelentes, y otras más innovadoras que probablemente presenten mayor relación beneficio/costo como las ovillantas de bajo costo [20] y el control biológico del vector. Este proyecto considera la estrategia de las ovillantas para realizar un análisis de su posible impacto al ser implementadas en el AMB.

Figura 5. Ciclo de vida del vector



1.1.5 Vacunas contra el dengue. Con el reciente incremento del conocimiento humano acerca de manipular organismos a nivel genético, ha aumentado también el desarrollo en el campo de las vacunas con el propósito de lograr la inoculación de la población susceptible para que desarrolle anticuerpos que le permitan hacer frente a cualquier serotipo de DENV. La dificultad radica en que al ser cuatro los serotipos la vacuna debe ser tetravalente, es decir debe generar anticuerpos y evitar infecciones por DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4, al mismo tiempo que no debería causar síntomas en el sujeto vacunado o causar problemas de salud. En [9] se recopilan los avances más esperanzadores en la consecución de una vacuna contra el dengue, la mayoría de las soluciones allí descritas ya se encuentran en pruebas en humanos o como mínimo han recibido el aval de la OMS para realizar dichas pruebas.

Webster et al., 2009 [86]; y Guzman et al. 2010, [87]; también han documentado y publicado los más recientes desarrollos en cuanto a los avances para la consecución de la vacuna tetravalente. Según Schmitz et al. 2011 [88], existen dos

docenas de vacunas en desarrollo preclínico, proceso que consta de 6 etapas y que culmina con la salida al público de dichas soluciones.

Actualmente, las pruebas permiten observar que la vacuna CYD-TDV de laboratorios Sanofi-Pasteur (que se encuentra en las últimas etapas de pruebas, algunas de ellas realizadas en Colombia) presenta una eficacia de 100% para DENV-4, 75.3% para DENV-3, 55.6% para DENV-1 y solo 9.2% para DENV-2, para un promedio de alrededor de 30.2% respecto a los cuatro serotipos en zonas endemo-epidémicas [32]. La vacuna combina los cuatro serotipos del virus, atenuados, con el fin de que se generen anticuerpos respecto a cada uno sin que el individuo inoculado presente quebrantos de salud. Previamente se han realizado exámenes en primates.

Algunos de los desafíos que aún quedan por resolver para lograr una vacuna efectiva, segura y de gran impacto son el costo de la vacuna, que para otros virus similares cuesta más de 15 dólares [32], elevar los niveles de eficacia y garantizar el diseño de estrategias de vacunación óptimas, que conlleven a una seria disminución de la problemática que presenta el dengue para la salud pública.

1.2 MODELADO EPIDEMIOLÓGICO

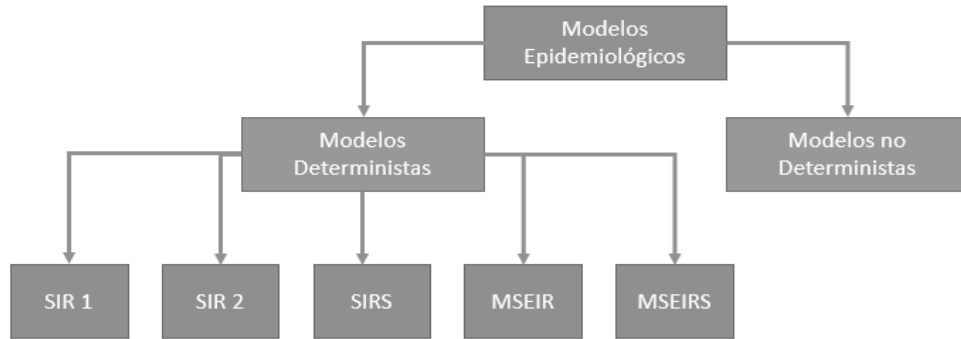
Debido a las enfermedades emergentes y a otras que han resurgido, se ha revivido el interés por el estudio de las enfermedades infecciosas y su impacto. Dentro del estudio de dichas enfermedades se utiliza el modelado epidemiológico como herramienta para diseñar y simular un modelo que describa alguna patología de interés, con el objetivo de analizar algunas de sus características, determinar la causa o etiología de la enfermedad, controlar su expansión y estimar tasas de contacto, números de reproducción y otros parámetros e información a partir de los cuales se pueden diseñar estrategias para contrarrestar el posible efecto de la enfermedad [73].

El modelado epidemiológico es empleado en la comparación, planeación, implementación, evaluación y optimización de programas médicos de detección, prevención y control, además puede contribuir al diseño de programas de vigilancia, identificar tendencias y realizar pronósticos generales.

1.2.1 Modelos en epidemiología. El primer modelo epidemiológico documentado fue formulado por Bernoulli en 1760 con el propósito de evaluar la efectividad de la inoculación contra la viruela [75]. El primer modelo compartimental basado en ecuaciones diferenciales fue propuesto por Ross (1911), en el cual describía el comportamiento e interacción entre huésped, vector y la malaria [53]. A partir de allí diversos autores han formulado sus propios modelos, incluyendo nuevos avances como el umbral epidémico que se da cuando la cantidad de susceptibles excede un valor crítico desencadenando un brote epidémico (algo similar a la Tasa Básica de Reproducción) [76]. Los modelos recientes incluyen aspectos como la inmunidad pasiva, inmunidad adquirida, vacunación, etapas de la infección, vectores y estrategias para el control, además pueden presentarse modelos deterministas (basados en ecuaciones diferenciales) o modelos estocásticos (basados en cambios aleatorios), como se observa en la figura 6.

El proyecto se enfoca en modelos de tipo determinista ya que son lo suficientemente complejos y confiables para describir el comportamiento de casi cualquier enfermedad infecciosa, incluido el dengue.

Figura 6. Modelos en epidemiología

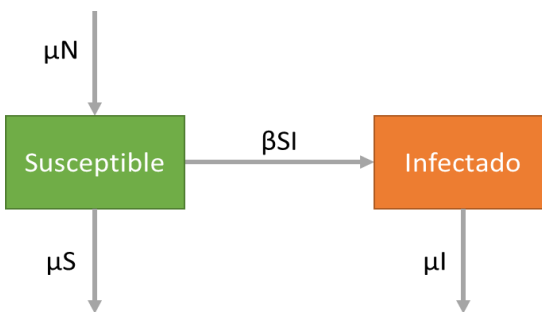


1.2.2 Modelo SI. En el modelo SI, la población es dividida en dos compartimientos, uno para Susceptibles (S) y otro para Infectados (I). Se asume que la población es constante (ecuación 1.1).

$$S(t) + I(t) = N \quad (1.1)$$

Este modelo es especialmente útil cuando se desea modelar una población que es susceptible a contraer una enfermedad y que por su corto tiempo de vida no tiene la posibilidad de recuperarse, tal es el caso del mosquito *Aedes*, el cual puede infectarse, pero nunca se recupera debido a su corto lapso vital. Una descripción gráfica del modelo SI se halla en la figura 7.

Figura 7. Modelo SI



El contagio se presenta cuando un individuo infectado tiene contacto con un susceptible. El parámetro β es conocido como la tasa de contagio y describe la probabilidad de que un contacto entre infectado y susceptible resulte en una nueva infección. En otras palabras, la rapidez con la que la población susceptible se infecta está determinada por el número de contactos y la probabilidad de que estos resulten en nuevas infecciones. Por otro lado, el parámetro μ hace referencia a la tasa de nacimientos de la población, que en este caso es equivalente a la tasa de mortalidad para cumplir con la ecuación 1.1. las ecuaciones que describen el modelo SI se presentan en 1.2

$$\begin{aligned} S(t) &= \mu N - \beta SI - \mu S \\ I(t) &= \beta SI - \mu I \end{aligned} \tag{1.2}$$

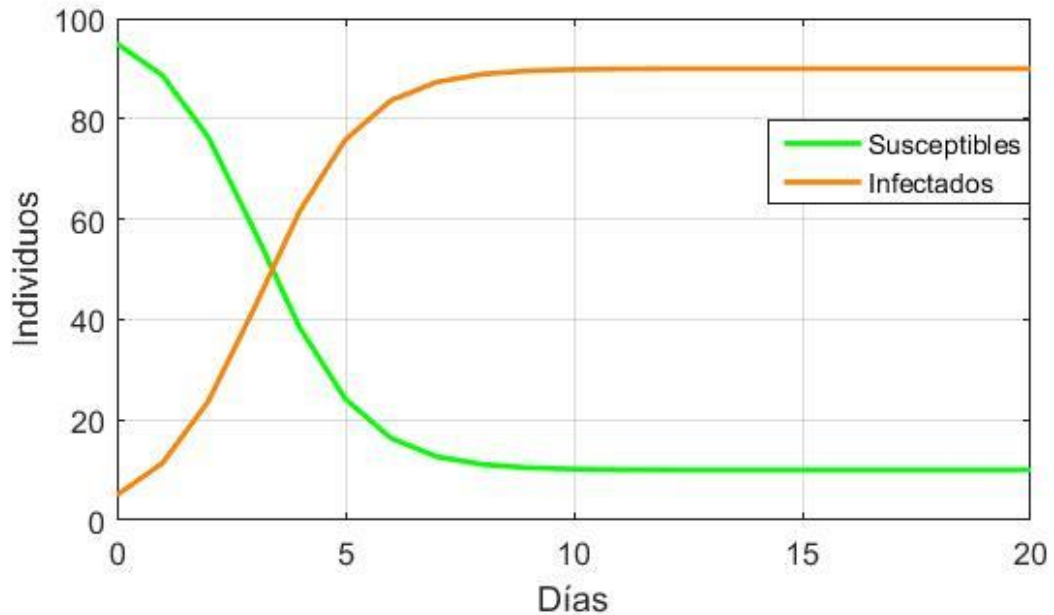
Un punto de equilibrio libre de la enfermedad se da cuando no existen infecciones, lo que ocurre cuando toda la población es susceptible ($S=N$) [44] [46]. Tal punto se halla igualando el sistema 1.2 a cero y resolviendo el sistema de ecuaciones algebraicas resultante (1.3) de manera simultánea. Este punto permite hallar la Tasa Básica de Reproducción (R_0), que se define como el número de infecciones secundarias que son causadas por un único individuo infectado que es introducido en una población completamente susceptible [42]:

$$\begin{aligned} 0 &= \mu N - \beta SI - \mu S \\ 0 &= \beta SI - \mu I \end{aligned} \tag{1.3}$$

Dado que no existen infecciones, no existen individuos infectados ($I=0$) por tanto ($S=N$). Para el cálculo de R_0 , existen diversos métodos, los más utilizados son el Jacobiano del sistema de ecuaciones diferenciales y cálculo por matriz de próxima generación [42]. Cualquiera de estos dos métodos permite llegar al valor de la Tasa Básica de Reproducción cuya expresión se muestra en 1.4

$$R_0 = \beta N - \mu \tag{1.4}$$

Figura 8. Simulación modelo SI, con $N=100$, $S=95$, $I=5$, $\beta=0.01$ y $\mu=0.1$

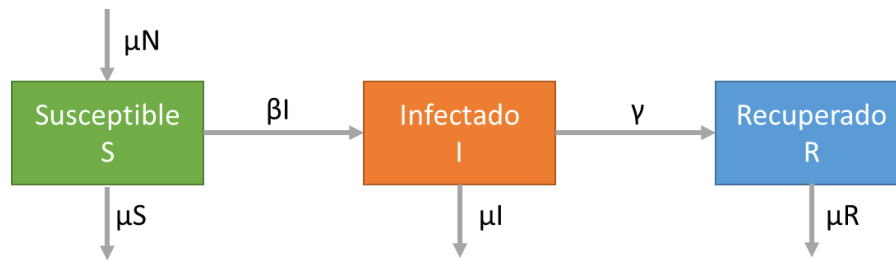


Algunos autores definen esta tasa como una medida de la gravedad de la epidemia, para valores elevados de R_0 (mayores que 1) la enfermedad es difícil de controlar, mientras que para valores bajos (menores que 1) la enfermedad desaparece después de un tiempo [43]. La figura 8 presenta simulaciones del modelo SI.

1.2.3 Modelo SIR. El modelo SIR con nacimientos y muertes (propuesto por Kermack y McKendrick), también conocido como modelo endémico clásico, es un modelo determinista de tipo compartimental, es decir, la población se encuentra dividida en grupos o “compartimientos” dependiendo de su relación con la enfermedad, incluyendo tasas de natalidad y tasas de defunción [5].

Esto se acerca de mejor manera a la realidad del comportamiento de las epidemias en una población. En este caso el diagrama de flujo se muestra en la figura 9. Es un modelo sencillo, sin embargo, permite establecer conceptos básicos con el fin de estudiar y comprender modelos más complejos.

Figura 9. Modelo SIR endémico



$S(t)$ denota el número de personas susceptibles a la enfermedad a través del tiempo, es decir todos los individuos que pueden contraer la enfermedad durante el periodo de tiempo estudiado. $I(t)$ se refiere a quienes se encuentran infectados por el patógeno a través del tiempo, mientras que $R(t)$ denota el número de personas que se han recuperado de la enfermedad respecto al tiempo [5]. De igual manera, este modelo asume que la población se mantiene constante, por lo que la tasa de natalidad debe ser equivalente a la de mortalidad (μ). El sistema 1.5 describe la dinámica del modelo, donde dS/dt es la velocidad de crecimiento o decrecimiento de la población susceptible y depende de la tasa de contagio (β), así como de los contactos entre Susceptibles e Infectados; dI/dt equivale a la velocidad de crecimiento o decrecimiento de la población infectada y depende tanto del número de nuevos casos de infección ($\beta \cdot S \cdot I$) como del número de nuevos casos de curación ($\gamma \cdot R$). finalmente, dR/dt corresponde a la velocidad de crecimiento o decrecimiento de la población recuperada, la cual depende únicamente de la tasa de remoción de la enfermedad (γ) también conocida como tasa de recuperación [77].

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \mu N - \beta SI + \mu S \\
\frac{dI}{dt} &= \beta SI - \gamma I - \mu I \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - \mu R
\end{aligned}
\tag{1.5}$$

Utilizando los mismos métodos del modelo SI, se puede llegar a calcular el punto de equilibrio libre de enfermedad (DFE) que en este caso se da cuando ($S=N$, $I=0$, $R=0$) y la Tasa Básica de Reproducción (R_0) presentada en la expresión 1.6

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma + \mu} \tag{1.6}$$

En este caso R_0 depende de la tasa de contagio, la tasa de recuperación de la enfermedad y la tasa de natalidad y mortalidad de la población. Una simulación del modelo SIR es presentada en la figura 10.

1.2.4 Modelo vector-huésped. Algunos autores han planteado modelos en los que se involucran poblaciones de especies diferentes, particularmente describiendo la interacción entre un vector y un huésped para enfermedades como la malaria y el dengue [50] [78]. Los primeros modelos de este tipo sentaron las bases para el desarrollo de la mayoría de sistemas epidemiológicos que se desarrollan hoy. Conociendo que un vector presenta un tiempo de vida muy corto (como el caso del *Ae. Aegypti*) [9], es posible describir su población con un modelo SI. Entre tanto, un humano presenta una esperanza de vida mayor por lo que puede adquirir la enfermedad y curarse, en consecuencia, la población humana puede ser descrita con un modelo SIR.

Sin embargo, estos modelos deben modificarse para que representen la interacción entre las dos poblaciones: un individuo susceptible de la población de vectores se infecta cuando pica a un individuo humano infectado, entre tanto, un humano susceptible solo se puede infectar cuando un vector lo muerde o pica e introduce el patógeno en su flujo sanguíneo. Lo anterior indica que el contacto ya no será entre individuos de una misma población, sino entre individuos susceptibles e infectados de las dos poblaciones [78], lo que se presenta en la figura 11 (las líneas naranjas representan infección).

Figura 10. Simulación modelo SIR, con $N=10005$, $S=10000$, $I=5$, $R=0$, $\beta=0.0001$, $\gamma=0.9$ y $\mu=0.01$

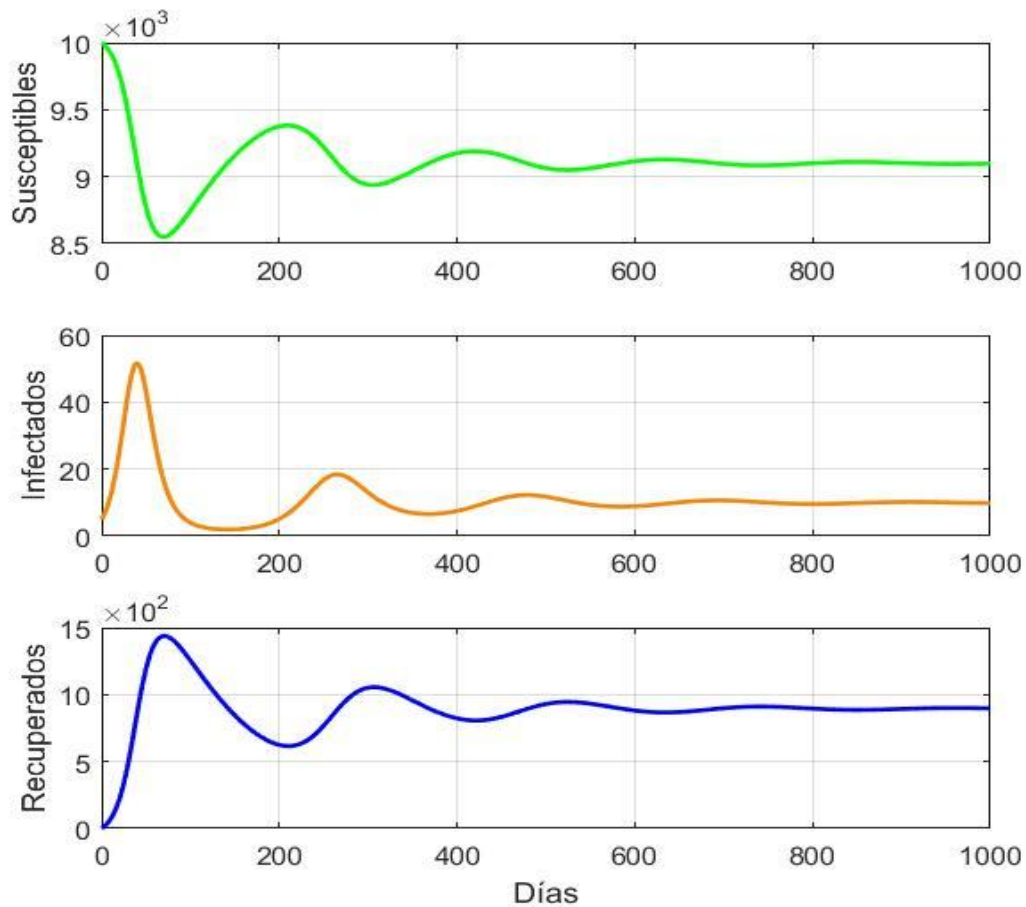
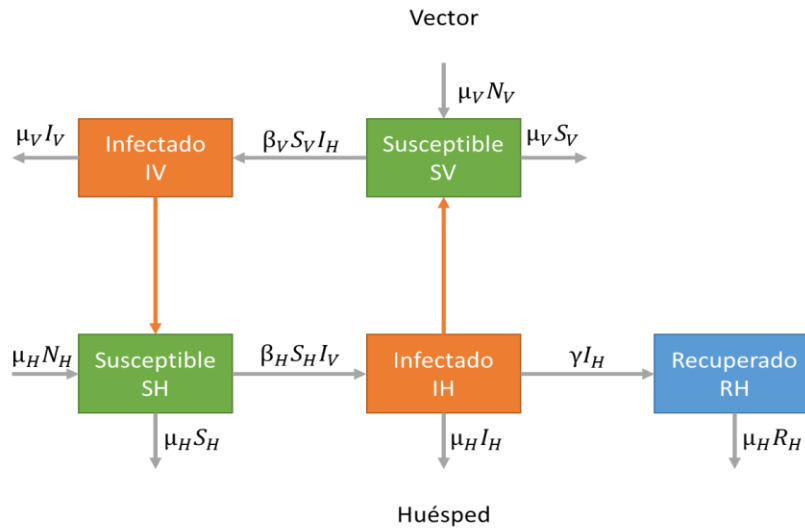


Figura 11. Modelo vector-huésped



Se observa que el tránsito desde susceptible a infectado depende de la probabilidad de que el contacto resulte en infección, en este caso dicha probabilidad es diferente para el vector (β_V) y para el huésped (β_H), así como del número de contactos entre un individuo infectado (de una población) y uno susceptible (de la otra población) [65] [77] [78]. Las ecuaciones que describen el modelo se exponen en 1.7.

$$S_V = \mu_V N_V - \beta_V S_V I_H - \mu_V S_V$$

$$I_V = \beta_V S_V I_H - \mu_V I_V$$

$$S_H = \mu_H N_H - \beta_H S_H I_V - \mu_H S_H \tag{1.7}$$

$$I_H = \beta_H S_H I_V - \gamma I_H - \mu_H I_H$$

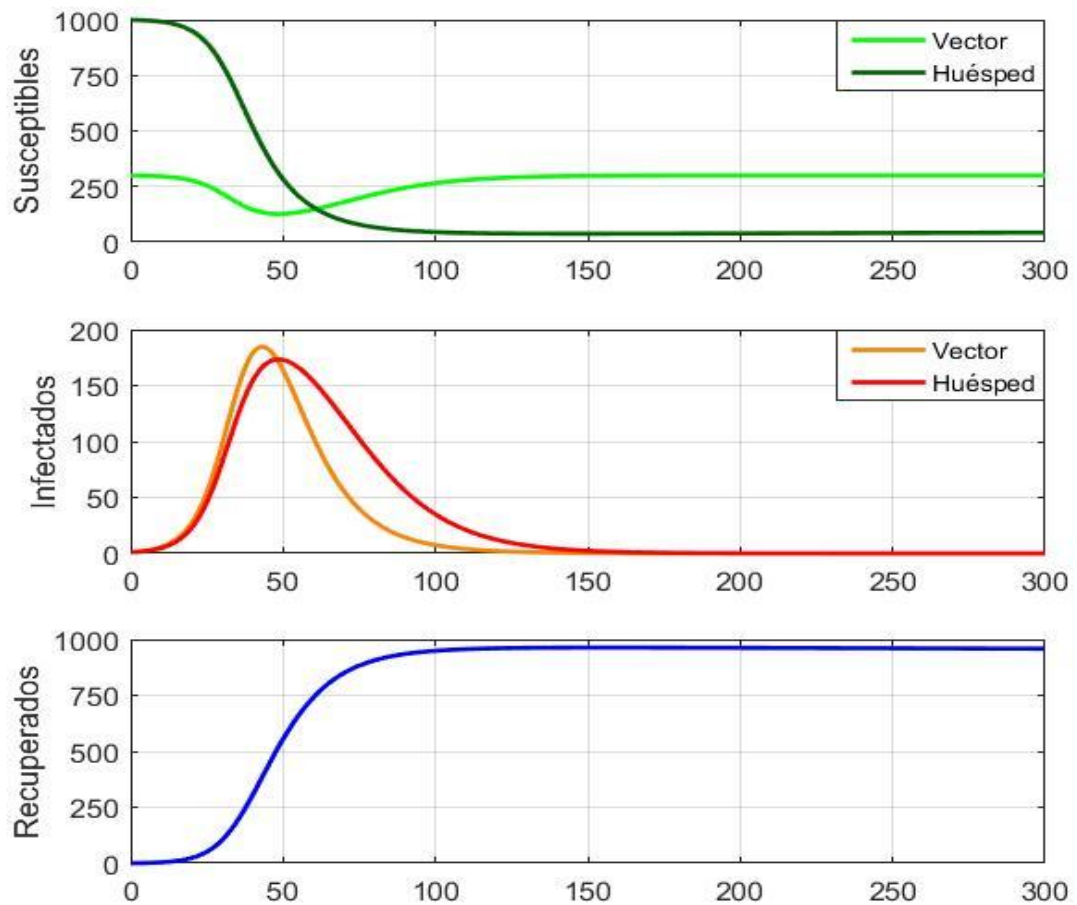
$$R_H = \gamma I_H - \mu_H R_H$$

Las primeras dos ecuaciones reflejan la dinámica en la población del vector, las tres siguientes en la población huésped. De igual manera existen dos tasas de natalidad y mortalidad diferentes (μ_H , μ_V). En este caso el punto de equilibrio libre

de enfermedad se da cuando ($S_V=N_V$, $I_V=0$, $S_H=N_H$, $I_H=0$, $R_H=0$) [44]. Entre tanto, la tasa básica de reproducción se define en 1.8.

$$R_0 = \sqrt{\frac{\beta_V \beta_H}{\mu_V (\gamma + \mu_H)}} \quad (1.8)$$

Figura 12. Simulación modelo vector-huésped. con $S_V=299$, $I_V=1$, $S_H=999$, $I_H=1$, $R_H=0$, $\beta_V=0.72$, $\beta_H=0.36$, $\gamma=0.14$, $\mu_V=0.09$, $\mu_H=0.00004$



Para este caso N_V y N_H representan la proporción de población (en cada caso 1 o 100%). Este número depende únicamente de la probabilidad de contagio tanto para huésped como para vector, de la tasa de recuperación y de la tasa de

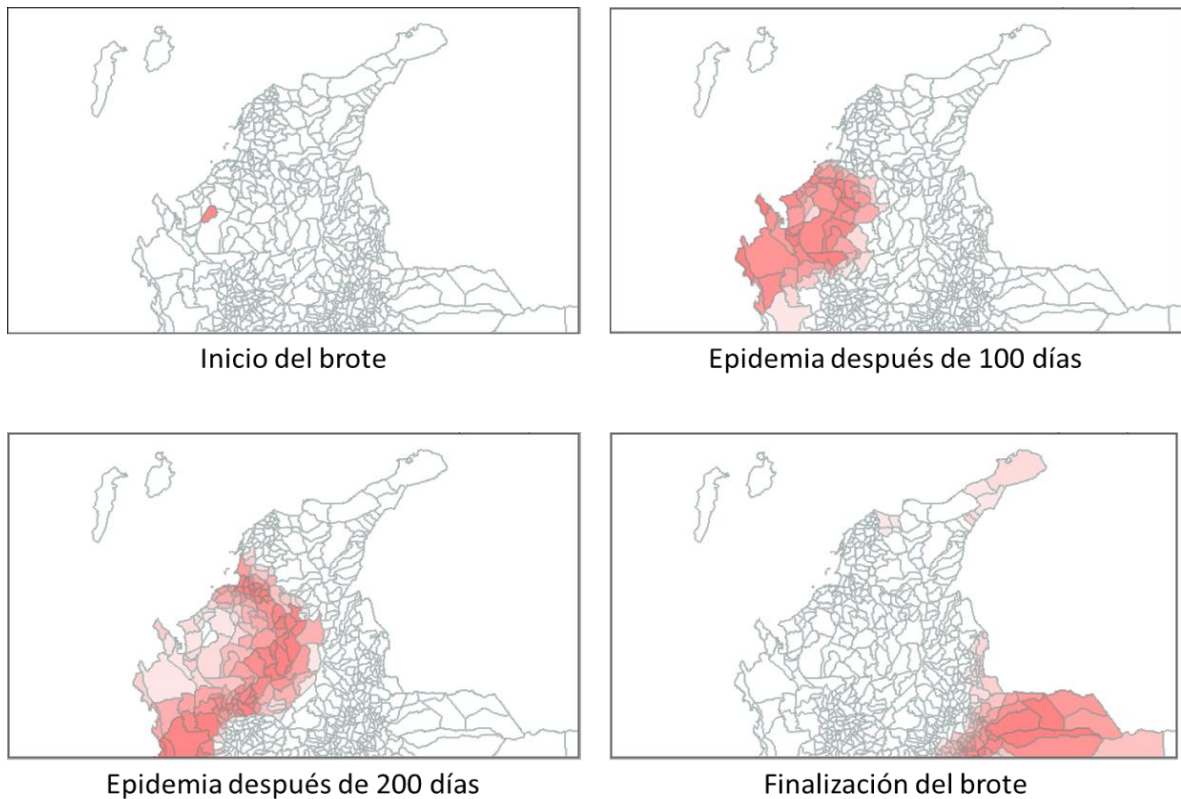
natalidad y mortalidad. Finalmente se presenta una simulación del modelo (figura 12). En ocasiones puede ser útil estudiar el comportamiento de ambas poblaciones, particularmente cuando se desean diseñar estrategias que permitan reducir la transmisión a través del control de la población del vector, como sucede en el caso del dengue donde aún no se cuenta con medidas de protección para la población huésped y todos los esfuerzos por disminuir la transmisión del virus se concentran en controlar la población del mosquito.

1.2.5 STEM. “El Modelador Epidemiológico Espacio-Temporal (STEM) es una herramienta diseñada para ayudar a científicos y oficiales de salud a crear y utilizar modelos de epidemias emergentes en el tiempo y el espacio” [79]. Esta sofisticada herramienta, de código libre, facilita el desarrollo de modelos epidemiológicos y su posterior simulación con el fin de pronosticar el comportamiento de la enfermedad en un área geográfica definida y planear estrategias que permitan controlar su expansión o prevenir el surgimiento de epidemias en otras zonas. El software proporciona una base de datos que describe la geografía, los sistemas de transporte y la población de 244 naciones, una interfaz gráfica, un motor de simulación, cálculos para modelos de las enfermedades, entre otros, que otorgan un alto grado de realidad. Los modelos preestablecidos y que pueden ser creados en STEM están basados en modelos por compartimentos, lo que permite tener un control sobre los parámetros importantes de la enfermedad, como el periodo de latencia, o las tasas de infección, remoción, etc. El software también permite determinar el tipo de modelo y definirlo como determinista o estocástico, así como es posible elegir entre una serie de métodos de resolución numéricos para ecuaciones diferenciales (Runge-Kutta, diferencias finitas, estocástico, etc.) [79].

STEM, junto con SIMULINK® y MATLAB®, son las herramientas planteadas para el desarrollo del presente proyecto. En el primero, se plantea el desarrollo de los modelos desde la perspectiva geográfica y teniendo en cuenta aspectos

demográficos, mientras que en SIMULINK® y MATLAB® es posible establecer el modelo desde la perspectiva de un sistema de ecuaciones diferenciales acoplado. La figura 13 permite ver el modelo SIR descrito por el sistema 1.5 implementado en STEM y bajo una perspectiva geográfica.

Figura 13. Modelo SIR simulado en STEM



1.3 OPTIMIZACIÓN Y AJUSTE DE MODELOS MATEMÁTICOS

En la mayoría de ocasiones, cuando se requiere describir un proceso, se cuenta únicamente con una serie de datos medidos a partir de lo que sucede en la realidad. Sin embargo, esta información puede no resultar significativa ni ser de utilidad para predecir qué ocurrirá con el proceso o el sistema en un tiempo futuro, de allí nace la necesidad de intentar modelar los sucesos reales.

Inicialmente se define o se diseña un modelo que pueda explicar el comportamiento de los datos basado en el conocimiento, la experiencia y trabajos previos. Posteriormente se ajusta el modelo, técnica que consiste en estimar sus parámetros desconocidos para que este se acerque lo máximo posible a los datos y la información real. Además, es crucial evaluar el modelo y su ajuste, para conocer con qué grado de certeza representa el proceso que se estudia [80].

1.3.1 Calibración. Después de definir el modelo, este debe ser puesto en contexto respecto al fenómeno que se intenta describir, para lo cual se deben estimar la mayor cantidad de parámetros como sea posible, o como mínimo, un rango dentro del cual puedan hallarse. Por ejemplo, en el caso de un parámetro que representa una población, su valor debe ser necesariamente mayor que cero, de lo contrario no tendría sentido hablar de una población de individuos negativa [57].

1.3.2 Algoritmos de optimización y ajuste. Generalmente, los modelos diseñados deben ser ajustados a los datos empíricos, en este caso los parámetros del sistema deben ser calibrados a partir de la minimización de una función objetivo, que para la mayoría de ocasiones resulta ser algún tipo de error o diferencia entre la curva generada por el modelo y la información real [57]. Entre los aspectos más importantes, en especial cuando se describen sistemas biológicos, se encuentra la coherencia de los valores hallados, ya que, si los parámetros no tienen sentido físico, no será posible realizar un análisis profundo del fenómeno, ni extraer conclusiones útiles acerca de su comportamiento [81]. Para obtener buenos resultados del ajuste existe una serie de metodologías entre las que se encuentra la regresión no lineal, la minimización libre de derivadas, algoritmos genéticos y minimización de funciones de varias variables.

1.3.2.1 Regresión no lineal. Es una técnica estadística que permite describir relaciones no lineales entre variables en datos experimentales [81]. La función objetivo que se minimiza es el error cuadrático medio, que se define en la ecuación 1.9

$$E_c(f) = \frac{\sum_{k=1}^n (y_k - \tilde{y}_k)^2}{n} \quad (1.9)$$

El método plantea la existencia de una función $f(x)$ que es combinación lineal de otras funciones, como se ve en la expresión 1.10

$$f(x) = c_1 f_1(x) + c_2 f_2(x) + \dots + c_m f_m(x) = \sum_{j=1}^m c_j f_j(x) \quad (1.10)$$

Lo anterior es equivalente a hallar los 'm' coeficientes c_j bajo el criterio de mínimo error cuadrático medio. Por tanto, minimizar dicho error es equiparable a minimizar la expresión 1.11, derivando y hallando su mínimo global.

$$E_c = \sum_{k=1}^n \left(y_k - \sum_{j=1}^m c_j f_j(x) \right)^2 \quad (1.11)$$

En Matlab®, la función *nlinfit* utiliza regresión no lineal para ajustar cualquier tipo de función, inclusive de más de una variable [81].

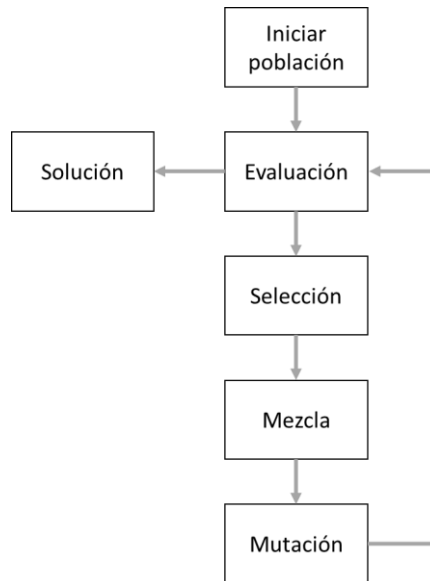
1.3.2.2 Minimización libre de derivadas. El método de minimización libre de derivadas, también conocido como el algoritmo Nelder-Mead, es un importante algoritmo de optimización empleado para hallar el valor mínimo de una función objetivo en un espacio multidimensional, lo que implica que dicha función puede depender de varias variables [82].

Este método utiliza un simplex de $n+1$ y condiciones iniciales para hallar el mínimo local de la función objetivo, en cada iteración el simplex es evaluado dentro de un rango cercano al valor de las condiciones iniciales en búsqueda del valor mínimo. La función *fminsearch* de Matlab© utiliza el algoritmo simplex Nelder-Mead para minimizar la función objetivo que en este caso puede definirse externamente. El método libre de derivadas puede ser muy útil cuando se dispone de datos con cambios abruptos [82].

1.3.2.3 Algoritmos Genéticos. Un algoritmo genético es un método de solución de problemas de optimización basado en procesos de selección natural y genética evolutiva [83]. En cada iteración el algoritmo modifica una población, aleatoriamente elige individuos de dicha población (de soluciones) y los utiliza para producir una nueva generación de soluciones que se acerquen cada vez más al mínimo de la función objetivo [83]. El método se basa en conceptos de selección, factor de mezcla, mutación. Selección hace referencia a que solo los mejores individuos (en este caso solo las mejores posibles soluciones) podrán dar origen a una nueva generación, lo que garantiza que con cada generación se obtengan mejores soluciones. El factor de mezcla representa el acoplamiento entre individuos, y define en qué grado y como se enlazan las mejores soluciones en cada generación. Finalmente, el factor de mutación tiene como objetivo evitar una convergencia prematura hacia un mínimo local garantizando la diversidad de soluciones. La figura 14 esquematiza la secuencia que sigue el algoritmo.

En Matlab©, la función *ga* utiliza algoritmos genéticos con el propósito de minimizar una función objetivo que en este caso puede ser definida de manera externa, aunque en la mayoría de problemas de ajuste de curvas se minimiza el error cuadrático medio. Múltiples ejemplos de solución de problemas de optimización con algoritmos genéticos son presentados en [81] y [83].

Figura 14. Esquema de un algoritmo genético



1.3.3 Validación. Esta etapa del proceso de ajuste del modelo tiene como meta comprobar que los resultados aportados para las variables de salida no sean en gran medida desiguales respecto a los datos reales, para lo que existen diferentes índices que cuantifican el grado de ajuste entre los datos medidos y los resultados del modelo. Principalmente se utiliza el coeficiente de correlación (razón de correlación para ajustes no lineales), definido en la expresión 1.12

$$r = \frac{\text{cov}(y_o - \hat{y}_m)}{\sigma_o \sigma_m} \quad (1.12)$$

Donde $\text{cov}()$ representa la covarianza entre los valores del modelo y los datos observados, σ_o es la desviación estándar de los datos reales y σ_m la desviación de los resultados obtenidos con el modelo. El valor de r oscila entre 0 y 1 y representa el porcentaje de varianza en la información real explicada por el modelo [57]. Igualmente, puede interpretarse como el porcentaje de ajuste entre el sistema y el fenómeno que intenta interpretar.

1.3.4 Error estándar y error cuadrático medio. Una vez se ha ajustado y validado el modelo es necesario cuantificar el error asociado. En este contexto existen dos alternativas, el error estándar que hace referencia a la diferencia entre los valores reales y el estimado del modelo, y el error cuadrático medio que mide el promedio de los errores al cuadrado [84]. Ambas definiciones de error pueden ser utilizadas para conocer qué tan apropiados resultan los pronósticos del modelo, así como también es posible comparar diferentes sistemas que buscan explicar el mismo fenómeno. Según [84] el error estándar y la raíz del error cuadrático medio se describen por las ecuaciones 1.13 y 1.14 respectivamente.

$$\text{ESTD} = \sqrt{\frac{1}{(n-2)} \sum_{i=1}^n (y_i - \tilde{y}_i)^2} \quad (1.13)$$

$$\text{RECM} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (y_i - \tilde{y}_i)^2} \quad (1.14)$$

1.3.5 Métodos de Monte Carlo. Para finalizar el proceso de ajuste del modelo se requiere de un análisis de sensibilidad, el cual mide cuanto pueden llegar a verse afectados los resultados de un modelo ante variaciones relativamente pequeñas en los valores de los parámetros o inclusive, de las condiciones iniciales [57].

El método de Monte Carlo (simulación de Monte Carlo), es una técnica empleada para estudiar como un modelo responde a una serie de entradas generadas de manera aleatoria [81]. La simulación consta de tres pasos:

- Generación de “N” entradas aleatorias, también llamas escenarios, sobre las cuales será simulado el sistema.
- Simulación del modelo para cada una de las “N” entradas.

- Los resultados obtenidos son distribuidos en un histograma donde las soluciones que más se hayan presentado estarán cerca de la media, dando origen a una distribución casi normal.

2. MODELO PARA LA DINÁMICA DEL DENGUE EN EL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA

En este capítulo se definen tres modelos propuestos para representar la dinámica del dengue en el AMB, todos ellos basados en modelos previos de otros autores que pueden encontrarse en [50], [55], [63], [64], [65] y [85]. De igual manera se describen sus principales características, las conjeturas realizadas, las condiciones iniciales y los parámetros necesarios para ajustar cada modelo.

2.1 MODELO BASADO EN LA GRAVEDAD DE LA INFECCIÓN

Un primer modelo propuesto para representar la dinámica del dengue consiste en un modelo SIR-SI. En este caso, la población del vector se modela con un sistema SI, debido a que el corto tiempo de vida del mosquito en el que puede infectarse e infectar (alrededor de 15 días en promedio) no permite su recuperación [54]. La población susceptible se renueva a una tasa $\mu_V N_V$ mientras que las nuevas infecciones en el vector dependen de la probabilidad de contagio del vector y del número de contactos entre mosquitos y humanos infectados, es decir $\beta_V S_V I_H$. Para la población huésped, se plantea un modelo SIR con dinámica vital (nacimientos y defunciones). Toda persona que nace en el AMB se ubica en el compartimiento de susceptibles, ya que toda la zona de interés presenta condiciones propicias para la supervivencia y rápida expansión de *Aedes Aegypti* [2][4]. Cualquier individuo susceptible puede infectarse y puede presentar una infección grave (I_G) o una infección no grave (I_{NG}), lo que depende de la probabilidad de que dichas infecciones ocurran en un humano, así como del número de contactos entre la población del mosquito y la población humana, es decir $\beta_H S_H I_V$.

Finalmente, los individuos infectados, ya sea que presenten dengue grave o no grave, se recuperarán al cabo de cierto tiempo (el cual oscila entre 7 y 15 días) [6] [9]. La velocidad de recuperación la determina el inverso de dicho tiempo (γ). La

tasa de mortalidad por dengue es muy baja, menor al 1% del total de casos de dengue que se presentan en la Zona de interés, por lo que no se tiene en cuenta este factor.

Figura 15. Dinámica de la población del vector para el modelo 1

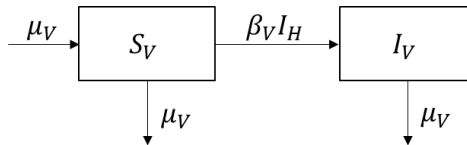
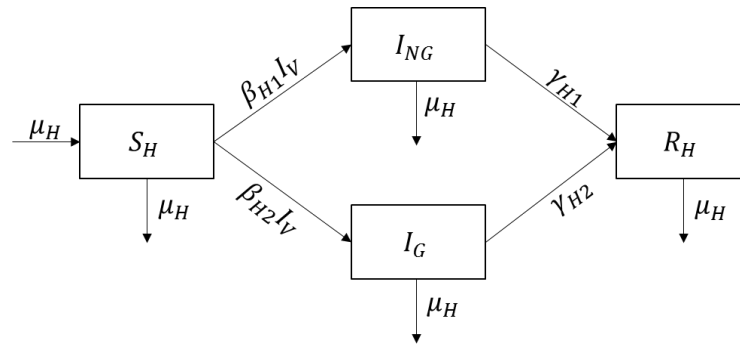


Figura 16. Dinámica de la población del Huésped para el modelo 1



El sistema de ecuaciones que describe al modelo se presenta en 2.1. las primeras dos ecuaciones describen la dinámica de la población del vector, mientras las tres últimas, la de la población humana. la tabla 1 explica los parámetros y variables del modelo.

$$\begin{aligned}
\frac{dS_V}{dt} &= \delta(t) \mu_V N_V - \beta_V S_V (I_{NG} + I_G) - \mu_V S_V \\
\frac{dI_V}{dt} &= \beta_V S_V (I_{NG} + I_G) - \mu_V I_V \\
\frac{dS_H}{dt} &= \mu_H N_H - I_V S_H (\beta_{H1} + \beta_{H2}) - \mu_H S_H \\
\frac{dI_{NG}}{dt} &= \beta_{H1} S_H I_V - \gamma_{H1} I_{NG} - \mu_H I_{NG} \\
\frac{dI_G}{dt} &= \beta_{H2} S_H I_V - \gamma_{H2} I_G - \mu_H I_G \\
\frac{dR_H}{dt} &= \gamma_{H1} I_{NG} + \gamma_{H2} I_G - \mu_H R_H
\end{aligned} \tag{2.1}$$

Tabla 1. Parámetros y variables del modelo 1

Parámetro	Descripción	Unidades
S_V	Cantidad de mosquitos susceptibles	Mosquitos
I_V	Cantidad de mosquitos infectados	Mosquitos
N_V	Población total de <i>Aedes aegypti</i>	Mosquitos
β_V	Tasa de infección para el vector	1/semana
μ_V	Tasa de natalidad y mortalidad del vector	1/días
S_H	Cantidad de humanos Susceptibles	Humanos
I_H	Cantidad de humanos Infectados	Humanos
I_{NG}	Cantidad de humanos con DENGUE NO GRAVE	Humanos
I_G	Cantidad de humanos con DENGUE GRAVE	Humanos
R_H	Cantidad de humanos Recuperados	Humanos
N_H	Población total de humanos	Humanos
β_{H1}	Tasa de infección en humanos NO GRAVE	1/semana
β_{H2}	Tasa de infección en humanos GRAVE	1/semana
μ_H	Tasa de natalidad y mortalidad para humanos	1/semana
γ_{H1}	Tasa de recuperación para DENGUE NO GRAVE	1/días
γ_{H2}	Tasa de recuperación para DENGUE GRAVE	1/días

Este modelo no permite diferenciar entre serotipos, por lo que no es posible identificar la interacción entre estos. De igual manera deben tenerse en cuenta algunas consideraciones:

- Modelo SIR para Humanos y modelo SI para vector.
- Se considera dinámica vital (nacimientos y defunciones).
- Se pueden presentar 2 tipos de infección en el huésped: dengue grave y dengue no grave.
- El tiempo de vida de los mosquitos no permite su curación.
- Los mosquitos solamente pueden infectarse con uno de los 4 serotipos de DENV (1-4). Por otro lado, los humanos pueden infectarse de los 4 serotipos.
- Es útil tener en cuenta los cambios climáticos, en particular la época de lluvias, que trae consigo un aumento de la población de *Aedes aegypti*. Se plantea una función $\delta(t)$ que corresponde a los cambios climáticos y produce una variación en la tasa de natalidad de los mosquitos, asociada al aumento o disminución de las lluvias en el AMB.
- Según [1][2], la población del AMB varía en menos del 1% anual entre el 2005 y el 2016, por lo que se puede asumir una población constante.

2.2 MODELO BASADO EN DOS SEROTIPOS

El segundo modelo aborda el comportamiento del dengue desde otra perspectiva, el hecho de que existen diferentes tipos de DENV. Este modelo consiste en once ecuaciones diferenciales que describen los movimientos dentro de la población del vector y del huésped, así como la interacción entre ambas poblaciones, que ocurre cuando un mosquito infectado pica a un humano y lo infecta, o cuando un humano infectado es picado por una hembra *Aedes* y está contrae el patógeno. El modelo incluye a dos de los cuatro serotipos propios del virus [9], lo que refleja de manera

más fiel la realidad de la enfermedad. Este modelo ha sido planteado por otros autores [55] con el propósito de evidenciar la circulación simultánea de dos de los serotipos del virus, además de observar el efecto que tienen los cambios en el clima o las lluvias sobre la epidemia.

En el caso de la población del vector, se define un modelo SI, nuevamente sustentado en el corto periodo de vida del mosquito. Se asume que todo nuevo mosquito ingresa al compartimiento de susceptibles a una tasa que depende de μ_v y de la función de cambios en las lluvias. Como se había mencionado, el contagio ocurre cuanto el insecto pica a un humano contagiado y se transporta hacia el compartimiento de mosquitos infectados, dependiendo del serotipo de DENV que haya contraído. En este sentido existe una tasa que determina la probabilidad de que el contacto entre el vector y el huésped resulte en una nueva infección en el mosquito (β_v), que se asume es igual o muy similar tanto para DEN-1 como para DEN-2.

Para la población huésped, existen ocho estados o compartimientos: uno para susceptibles, dos para primeras infecciones, dos para re-infecciones y tres para recuperados. El contagio de un humano ocurre cuando una hembra *Aedes* portadora de DENV lo pica, dependiendo del serotipo el huésped irá al compartimiento I_{H1} o I_{H2} . Estos contagios también dependen de la tasa de contagio (β_H), parámetro que determina la probabilidad de que un contacto entre el *Aedes* y el individuo resulte en una nueva infección para el huésped. Una vez allí y después de un periodo de recuperación ($1/\gamma$ aproximadamente) el individuo pasa a un estado de recuperado, sin embargo, puede volver a infectarse con un nuevo serotipo del virus [9] [12] [55], en dicho caso pasará a el compartimiento I_{H12} o I_{H21} , los cuales representan re-infecciones. La tasa de reinfección también depende del parámetro ϕ , que representa un cambio en la susceptibilidad del individuo y se debe a la inmunidad cruzada que genera cualquier serotipo del virus respecto a los otros tres serotipos [55]. Finalmente, el huésped se recupera y pasa al estado R_H , a partir de allí adquiere inmunidad de por vida frente a los dos serotipos de

DENV del modelo y por tanto no interviene nuevamente en la dinámica de la enfermedad.

Figura 17. Dinámica de la población del vector para el modelo 2

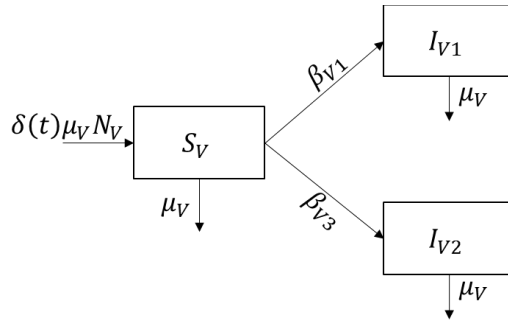
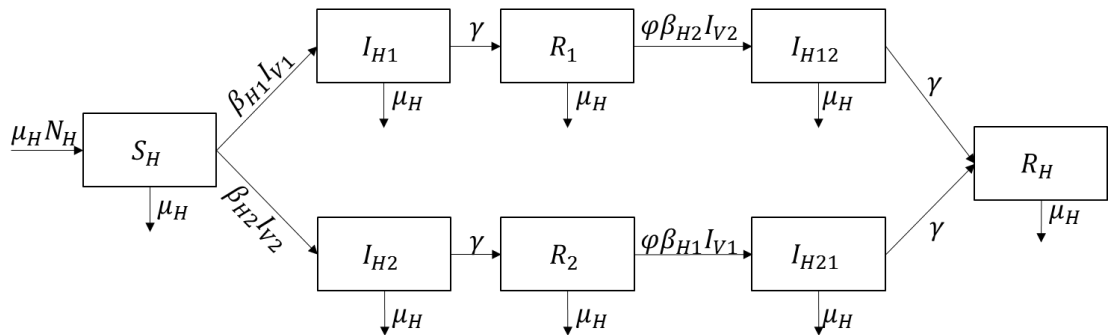


Figura 18. Dinámica de la población del Huésped para el modelo 2



Las figuras 17 y 18 muestran la dinámica de la enfermedad para la población del vector y la del huésped, respectivamente. Entre tanto el sistema de ecuaciones diferenciales que describe al modelo es dado en 2.2.

En este caso las primeras tres ecuaciones están relacionadas con el vector mientras las siguientes ocho se relacionan con la población huésped. Cada ecuación expresa la tasa de crecimiento o decrecimiento de los compartimentos en los que se divide cada población, que a su vez representan cada uno de los estados en los que se puede hallar un individuo. Al igual que para el modelo

anterior, se presentan los parámetros y condiciones iniciales en la tabla 2, se resalta que debido a la mayor complejidad del modelo existe una mayor cantidad de variables.

$$\begin{aligned}
\frac{dS_V}{dt} &= \delta(t)\mu_V N_V - \frac{\beta_V S_V (I_{H1} + I_{H2} + I_{H12} + I_{H21})}{N_H} - \mu_V S_V \\
\frac{dI_{V1}}{dt} &= \frac{\beta_V S_V (I_{H1} + I_{H21})}{N_H} - \mu_V I_{V1} \\
\frac{dI_{V2}}{dt} &= \frac{\beta_V S_V (I_{H2} + I_{H12})}{N_H} - \mu_V I_{V2} \\
\frac{dS_H}{dt} &= \mu_H N_H - \frac{\beta_H S_H (I_{V1} + I_{V2})}{N_H} - \mu_H S_H \\
\frac{dI_{H1}}{dt} &= \frac{\beta_H S_H I_{V1}}{N_H} - \gamma I_{H1} - \mu_H I_{H1} \\
\frac{dI_{H2}}{dt} &= \frac{\beta_H S_H I_{V2}}{N_H} - \gamma I_{H2} - \mu_H I_{H2} \\
\frac{dR_1}{dt} &= \gamma I_{H1} - \frac{\varphi \beta_H R_1 I_{V2}}{N_H} - \mu_H R_1 \\
\frac{dR_2}{dt} &= \gamma I_{H2} - \frac{\varphi \beta_H R_2 I_{V1}}{N_H} - \mu_H R_2 \\
\frac{dI_{H12}}{dt} &= \frac{\varphi \beta_H R_1 I_{V2}}{N_H} - \gamma I_{H12} - \mu_H I_{H12} \\
\frac{dI_{H21}}{dt} &= \frac{\varphi \beta_H R_2 I_{V1}}{N_H} - \gamma I_{H21} - \mu_H I_{H21} \\
\frac{dR_H}{dt} &= \gamma (I_{H12} + I_{H21}) - \mu_H R_H
\end{aligned} \tag{2.2}$$

Tabla 2. Parámetros y variables del modelo 2

Parámetro	Descripción	Unidades
S_V	Cantidad de mosquitos susceptibles	Mosquitos
I_{V1}	Cantidad de mosquitos infectados con DENV-1	Mosquitos
I_{V2}	Cantidad de mosquitos infectados con DENV-2	Mosquitos
N_V	Población total de <i>Aedes aegypti</i>	Mosquitos
β_V	Tasa de infección para el vector	1/semana
μ_V	Tasa de natalidad-mortalidad del vector	1/días
S_H	Cantidad de humanos Susceptibles	Humanos
I_{H1}	Cantidad de humanos Infectados con DENV-1	Humanos
I_{H2}	Cantidad de humanos Infectados con DENV-2	Humanos
R_1	Cantidad de humanos Recuperados de DENV-1	Humanos
R_2	Cantidad de humanos Recuperados de DENV-2	Humanos
I_{H12}	Cantidad de humanos re-Infectados con DENV-2	Humanos
I_{H21}	Cantidad de humanos re-Infectados con DENV-1	Humanos
R_H	Cantidad de humanos Recuperados inmunes	Humanos
N_H	Población total de humanos	Humanos
μ_H	Tasa de nacimientos-muertes de humanos	1/semana
β_H	Tasa de infección en humanos	1/semana
γ	Tasa de recuperación para humanos	1/días
ϕ	Factor de cambio en la susceptibilidad	

Si bien el modelo garantiza una visión más realista de la situación, solamente contempla dos de los cuatro serotipos del virus y de igual manera es necesario realizar algunas consideraciones:

- Modelo SIR para humanos y modelo SI para vector.
- Se considera dinámica vital (nacimientos y defunciones).
- Se pueden presentar 2 serotipos de DENV en el huésped. Estos dos serotipos son los que se presentan en mayoría y con mayor fortaleza en el territorio del AMB.
- El tiempo de vida de los mosquitos no permite su curación.

- Los mosquitos solamente pueden infectarse con uno de los dos serotipos de DENV (1-2). Por otro lado, los humanos pueden infectarse de los dos serotipos.
- Es útil tener en cuenta los cambios climáticos, en particular la época de lluvias, que trae consigo un aumento de la población de *Aedes aegypti*. Se plantea una función $\delta(t)$ que corresponde a los cambios climáticos y produce una variación en la tasa de natalidad de los mosquitos, asociada al aumento o disminución de las lluvias en el AMB.
- Según [1][2], la población del AMB varía en menos del 1% anual entre el 2005 y el 2016, por lo que se puede asumir una población constante.
- Se asume que la tasa de recuperación (γ) es la misma para los tres serotipos de dengue [9].
- Es posible que se dé un cambio en la susceptibilidad de los huéspedes (ϕ) debido a reinfecciones [52].
- La tasa de mortalidad del virus es muy baja [3].
- Se asume que tanto para el vector como para el humano las tasas de contagio para cada serotipo de DENV son iguales o muy similares [55]
 $\beta_{V1} = \beta_{V2} = \beta_V$ y $\beta_{H1} = \beta_{H2} = \beta_H$.

2.3 MODELO BASADO EN TRES SEROTIPOS

Un tercer modelo, en donde se incluyen tres serotipos del virus, es derivado a partir del modelo 2. Si bien en Colombia se ha detectado la circulación de los cuatro serotipos de DENV [40] son tres de ellos los que lo hacen con mayor fuerza y generan la mayoría de casos, así como el mayor porcentaje de infecciones graves [9] [38] [40]. Este modelo permite conocer la interacción no solo entre las poblaciones de humanos y mosquitos, sino también entre serotipos de la enfermedad.

Para la población del vector, se define un modelo SI, nuevamente sustentado en el corto periodo de vida del mosquito. Se asume que todo nuevo mosquito ingresa al compartimiento de susceptibles a una tasa que depende de μ_V y de la función de cambios en las lluvias. Como se había mencionado, el contagio ocurre cuando el insecto pica a un humano contagiado y se transporta hacia el compartimiento de mosquitos infectados, dependiendo del serotipo de DENV que haya contraído. La diferencia con el modelo 2 radica en la existencia de un nuevo compartimiento que corresponde a infecciones causadas por DENV-3, subtipo que puede afectar a ambas poblaciones en función de la probabilidad de que un contacto resulte en un nuevo contagio (β_V). Esta probabilidad se asume equivalente para los tres subtipos, dicho de otro modo, existe la misma probabilidad de que un mosquito se infecte con cualquiera de los tres serotipos del virus.

La dinámica de la población huésped también es muy similar a la del modelo 2: todo individuo que nace es susceptible a contraer la enfermedad y lo hace cuando un insecto infectado lo pica, de esta manera se trasladará al compartimiento de humanos infectados por el subtipo que portaba el vector que lo contagió, y en función de la tasa de contagio β_H . Una vez allí, el individuo se recupera y se traslada a un estado de recuperado después de un tiempo $(1/\gamma)$ donde nuevamente es susceptible a contraer la enfermedad, esta vez a causa de uno de los otros dos serotipos. En este punto interviene el factor de cambio en la susceptibilidad (ϕ), causando que más o menos personas se infecten nuevamente.

Cuando un mosquito infectado pica a un huésped previamente recuperado de una infección causada por un serotipo distinto, puede existir una reinfección, en tal caso el humano pasará a un estado de enfermedad por reinfección, es decir al compartimiento I_{H12} , I_{H23} o I_{H31} , donde el subíndice denota el historial de subtipos por los que el huésped ha sido contagiado. Nuevamente el individuo se recupera y regresa a un compartimiento para recuperados, donde una vez más puede ser susceptible a contraer dengue por causa de un tercer serotipo.

Finalmente, tras tres infecciones por DENV, el huésped adquiere inmunidad de por vida y no participa nuevamente en la evolución de la enfermedad. Vale la pena destacar que para este caso se asume que el cambio en la susceptibilidad es constante e independiente del número de infecciones que presente un humano a lo largo de su vida. De igual manera se asume que las tasas de recuperación son iguales o muy similares, ya sea para una infección o para sucesivas reinfecciones que padezca el huésped con distintos serotipos del virus. Esta dinámica puede hallarse en las figuras 19 y 20.

Figura 19. Dinámica de la población del vector para el modelo 3

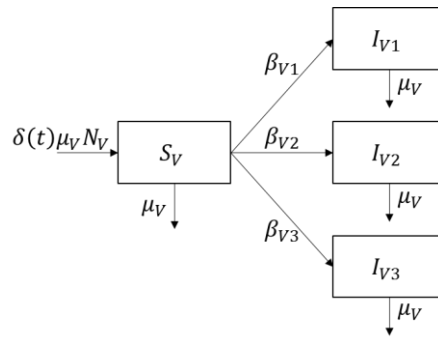
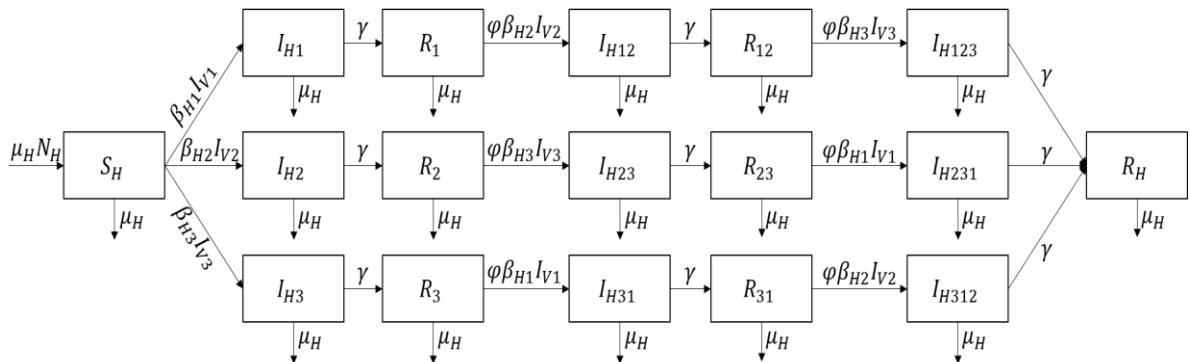


Figura 20. Dinámica de la población del huésped para el modelo 3



El sistema de ecuaciones del modelo se expone en 2.3, mientras los parámetros y condiciones iniciales son descritos en la tabla 3.

$$\begin{aligned}
\frac{dS_V}{dt} &= \delta(t)\mu_V N_V - \frac{\beta_V S_V(I_H)}{N_H} - \mu_V S_V \\
\frac{dI_{V1}}{dt} &= \frac{\beta_V S_V(I_{H1} + I_{H31} + I_{H231})}{N_H} - \mu_V I_{V1} \\
\frac{dI_{V2}}{dt} &= \frac{\beta_V S_V(I_{H2} + I_{H12} + I_{H312})}{N_H} - \mu_V I_{V2} \\
\frac{dI_{V3}}{dt} &= \frac{\beta_V S_V(I_{H3} + I_{H23} + I_{H123})}{N_H} - \mu_V I_{V3} \\
\frac{dS_H}{dt} &= \mu_H N_H - \frac{\beta_H S_H(I_{V1} + I_{V2} + I_{V3})}{N_H} - \mu_H S_H \\
\frac{dI_{H1}}{dt} &= \frac{\beta_H S_H I_{V1}}{N_H} - \gamma I_{H1} - \mu_H I_{H1} \\
\frac{dI_{H2}}{dt} &= \frac{\beta_H S_H I_{V2}}{N_H} - \gamma I_{H2} - \mu_H I_{H2} \\
\frac{dI_{H3}}{dt} &= \frac{\beta_H S_H I_{V3}}{N_H} - \gamma I_{H3} - \mu_H I_{H3} \\
\frac{dR_1}{dt} &= \gamma I_{H1} - \frac{\varphi \beta_H R_1 I_{V2}}{N_H} - \mu_H R_1 \\
\frac{dR_2}{dt} &= \gamma I_{H2} - \frac{\varphi \beta_H R_2 I_{V3}}{N_H} - \mu_H R_2 \\
\frac{dR_3}{dt} &= \gamma I_{H3} - \frac{\varphi \beta_H R_3 I_{V1}}{N_H} - \mu_H R_3 \\
\frac{dI_{H12}}{dt} &= \frac{\varphi \beta_H R_1 I_{V2}}{N_H} - \gamma I_{H12} - \mu_H I_{H12} \\
\frac{dI_{H23}}{dt} &= \frac{\varphi \beta_H R_2 I_{V3}}{N_H} - \gamma I_{H23} - \mu_H I_{H23}
\end{aligned} \tag{2.3}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dI_{H31}}{dt} &= \frac{\varphi\beta_H R_3 I_{V1}}{N_H} - \gamma I_{H31} - \mu_H I_{H31} \\
\frac{dR_{12}}{dt} &= \gamma I_{H12} - \frac{\varphi\beta_H R_{12} I_{V3}}{N_H} - \mu_H R_{12} \\
\frac{dR_{23}}{dt} &= \gamma I_{H23} - \frac{\varphi\beta_H R_{23} I_{V1}}{N_H} - \mu_H R_{23} \\
\frac{dR_{31}}{dt} &= \gamma I_{H31} - \frac{\varphi\beta_H R_{31} I_{V2}}{N_H} - \mu_H R_{31} \\
\frac{dI_{H123}}{dt} &= \frac{\varphi\beta_H R_{12} I_{V3}}{N_H} - \gamma I_{H123} - \mu_H I_{H123} \\
\frac{dI_{H231}}{dt} &= \frac{\varphi\beta_H R_{23} I_{V1}}{N_H} - \gamma I_{H231} - \mu_H I_{H231} \\
\frac{dI_{H312}}{dt} &= \frac{\varphi\beta_H R_{31} I_{V2}}{N_H} - \gamma I_{H312} - \mu_H I_{H312} \\
\frac{dR_H}{dt} &= \gamma(I_{H123} + I_{H231} + I_{H312}) - \mu_H R_H
\end{aligned}$$

$$I_H = I_{H1} + I_{H2} + I_{H3} + I_{H12} + I_{H23} + I_{H31} + I_{H123} + I_{H231} + I_{H312}$$

Este modelo presenta un grado de complejidad mucho más elevado que los otros dos, debido a la gran cantidad de variables para describir correctamente a las poblaciones (21 variables en total). No incluye los cuatro serotipos del virus, sin embargo, si incluye tres de ellos simulando una circulación simultánea en las mismas comunidades de individuos, lo que se acerca en gran medida a la realidad del AMB, donde se han hallado los cuatro serotipos, aunque solo tres de ellos son los responsables de la porción mayoritaria de las infecciones y sus consecuencias. Otra limitante del modelo es la ineficiencia a la hora de comparar serotipos, ya que para simplificarlo se debe asumir que las tasas de infección son las mismas para cualquier DENV, lo que no es del todo real. A pesar de esta deficiencia, si permite extraer conclusiones importantes acerca de la enfermedad,

de la interacción entre serotipos de DENV y en general de la dinámica de la enfermedad en el AMB. Las primeras cuatro ecuaciones corresponden a la interacción de la población del mosquito mientras las siguientes diecisiete ecuaciones representan a la población huésped.

Tabla 3. Parámetros y variables del modelo 3

Parámetro	Descripción	Unidades
S_V	Cantidad de mosquitos susceptibles	Mosquitos
I_{V1}	Cantidad de mosquitos infectados con DENV-1	Mosquitos
I_{V2}	Cantidad de mosquitos infectados con DENV-2	Mosquitos
I_{V3}	Cantidad de mosquitos infectados con DENV-3	Mosquitos
N_V	Población total de <i>Aedes aegypti</i>	Mosquitos
β_V	Tasa de infección para el vector	1/semana
μ_V	Tasa de natalidad-mortalidad del vector	1/días
S_H	Cantidad de humanos Susceptibles	Humanos
I_{H1}	Cantidad de humanos Infectados con DENV-1	Humanos
I_{H2}	Cantidad de humanos Infectados con DENV-2	Humanos
I_{H3}	Cantidad de humanos Infectados con DENV-3	Humanos
R_1	Cantidad de humanos Recuperados de DENV-1	Humanos
R_2	Cantidad de humanos Recuperados de DENV-2	Humanos
R_3	Cantidad de humanos Recuperados de DENV-3	Humanos
I_{H12}	Cantidad de humanos re-Infectados con DENV-2	Humanos
I_{H23}	Cantidad de humanos re-Infectados con DENV-3	Humanos
I_{H31}	Cantidad de humanos re-Infectados con DENV-1	Humanos
R_{12}	Cantidad de humanos Recuperados de DENV-1 y 2	Humanos
R_{23}	Cantidad de humanos Recuperados de DENV-2 y 3	Humanos
R_{31}	Cantidad de humanos Recuperados de DENV-3 y 1	Humanos
I_{H123}	Cantidad de humanos re-Infectados con DENV-3	Humanos
I_{H231}	Cantidad de humanos re-Infectados con DEN-V1	Humanos
I_{H312}	Cantidad de humanos re-Infectados con DENV-2	Humanos
R_H	Cantidad de humanos Recuperados inmunes	Humanos
N_H	Población total de humanos	Humanos
μ_H	Tasa de nacimientos-muertes de humanos	1/semana
β_H	Tasa de infección en humanos	1/semana
γ	Tasa de recuperación para humanos	1/días
ϕ	Factor de aumento/disminución de susceptibilidad	

3. AJUSTE DEL MODELO A LOS REPORTES OFICIALES DEL AMB

3.1 GENERALIDADES DEL ÁREA METROPOLITANA DE BUCARAMANGA

El AMB es una conglomeración urbana localizada en el oriente de Colombia, en el departamento de Santander. Su principal núcleo urbano es la ciudad de Bucaramanga y las demás ciudades que la conforman son Floridablanca, Piedecuesta y Girón [2]. Cuenta con una población estimada de 1.074.929 habitantes, lo que implica que allí habita más de la mitad de la población del departamento [1], posee una extensión de 1.479 km cuadrados, aunque el área urbana se extiende por cerca de 285 km cuadrados [2]. Su altitud promedio es de 959 msnm y presenta un clima cálido, con temperatura media de 23 °C. los datos en cuanto a precipitación difieren en algunos casos, aunque se estima que el promedio es de 1279 mm anuales [17]. Los periodos más lluviosos en la zona se presentan durante los meses de abril, mayo, septiembre, octubre y noviembre.

3.2 ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS

Si bien la cantidad de parámetros para cada modelo propuesto es extensa, no todos deben ser sintonizados a través de un método de ajuste u optimización. Algunos de los parámetros descritos pueden obtenerse de fuentes expertas en la enfermedad y a partir de bases de datos de otras investigaciones previas, entidades públicas, centros de salud y Organizaciones No Gubernamentales, o como mínimo se puede estimar algún valor cercano a lo que en teoría debería obtenerse con el ajuste del modelo a los datos. La figura 21 esquematiza las entradas y las salidas del proceso de ajuste del modelo.

Figura 21. Entradas y salidas del ajuste del modelo



3.2.1 Población real en riesgo (N_H). Bucaramanga y su Área Metropolitana se encuentran en una zona intertropical con fuerte presencia del vector *Aedes aegypti* [4][5], de igual manera su altitud promedio (916,5 msnm) [2] permite la supervivencia y rápida expansión del mosquito. Por otro lado, este insecto se concentra en las áreas urbanas, donde encuentra un hábitat propicio y alimento suficiente, con lo que se puede asumir que casi la totalidad de la población del AMB en su zona urbana se encuentra en situación de riesgo para contraer el virus. Además, según la OMS, en el AMB se presenta un comportamiento endémico del dengue [6], por lo que cualquier persona en cualquier momento puede infectarse con el virus, lo que da solidez a la asunción de situación de riesgo para toda la población. La tabla 4 proporciona la información demográfica del AMB desde 2005 hasta 2015, según fuentes oficiales del DANE [1].

Los datos de la tabla muestran que el crecimiento de la población ha sido menor al 1% anual para todos los años comprendidos entre 2005 y 2015, lo que permite aproximar la población del AMB a una población cerrada, es decir, aunque se presenten nacimientos y defunciones el número total de personas en riesgo de contraer dengue se mantiene constante. Finalmente se decide aproximar el valor de N_h al promedio de la población total del AMB durante el periodo de tiempo analizado.

Tabla 4. Población AMB según DANE

Año	Población total AMB
2005	1.024.350
2006	1.034.916
2007	1.045.109
2008	1.055.194
2009	1.065.087
2010	1.074.929
2011	1.084.759
2012	1.094.472
2013	1.104.045
2014	1.113.565
2015	1.122.961
N_h	1.074.490

3.2.2 Tasa de Natalidad y Mortalidad (μ_H). Según la Cámara de Comercio de Bucaramanga, entre 2005 y 2010 la tasa de natalidad en la región fue de 17.7 por cada mil habitantes, en otras palabras 0.017, mientras la tasa de mortalidad ascendía a 6.1 por cada mil habitantes, lo que equivale a 0.006 [7]. Según [8], estas tasas son similares. Aunque sus valores absolutos varían en relación de casi 1 a 3, su bajo valor frente al total de la población es el que permite que se puedan estimar como iguales. Esta presunción se puede tomar también porque el horizonte de simulación en el modelo no se extiende a una gran cantidad de años, razón por la cual se decide promediar ambas y tomar un único valor para los dos parámetros (0.012 o 12 por cada mil habitantes). El parámetro ajustado μ_H para el modelo debe ser cercano a este valor. En términos de tiempo estas tasas indican que cerca de 250 personas nacen en el AMB durante una semana.

3.2.3 Tasa de Recuperación de la enfermedad (γ). La tasa de recuperación de la enfermedad se relaciona de manera inversa con el tiempo que lleva al huésped recuperarse. Según [9], la evolución de la enfermedad se divide en tres etapas que se observan en la figura 4.

Una primera etapa febril con temperaturas corporales elevadas, seguida de una etapa crítica en la que se puede progresar a un estado de Dengue Grave, y una etapa de recuperación, que se caracteriza por un retorno a los niveles normales de plaquetas, líquidos y temperatura corporal. En promedio, el tiempo que tarda un huésped en recuperarse es de 10 días, por lo que la tasa de recuperación de la enfermedad se considera cercana a 0.1 [9]. Se asume que para el modelo 2 y 3 las tasas de recuperación son las mismas o muy similares para diferentes serotipos del virus, incluso después de una reinfección. Sin embargo, para el modelo 1 se hace necesario distinguir la tasa de recuperación para Enfermos con Dengue No Grave y Enfermos con Dengue Grave. Dichas tasas se presentan en la tabla 5 [9].

Tabla 5. Tiempo de recuperación de la enfermedad

	1/ γ (días promedio)
No Grave	7
Grave	12
Asintomáticos	7

3.2.4 Factor de disminución de la susceptibilidad a contraer el virus (ϕ).

Sabin (1952) y Summers et al (1984), detectaron en diferentes poblaciones que, tras una infección con cualquier serotipo del virus, el huésped adquiere inmunidad de por vida frente a dicho serotipo, pero no frente a los otros 3, por lo que pueden ocurrir infecciones sucesivas a lo largo de toda la vida de un individuo [10] [11], cada una aumentando el riesgo de padecer una infección grave. A pesar de no conceder inmunidad de por vida, en [12] se detectó una fuerte evidencia de que una infección con dengue, independiente del serotipo, provee una protección cruzada de corto plazo contra los demás serotipos, que oscila entre 1 y 3 años. En otras palabras, existe una inmunidad cruzada cuya duración es en promedio dos años, luego de este periodo el individuo es nuevamente susceptible a contraer Dengue a causa de cualquiera de los otros tres serotipos del virus. Dicho esto, se supone la existencia de una tasa de disminución de la susceptibilidad a contraer el virus, lo que produce una reducción en la probabilidad de que un humano sea

infectado nuevamente, tras haberse recuperado de una infección previa causada por otro subtipo.

3.2.5 Función de cambios climáticos. Colombia, y en particular el AMB, se encuentran en una zona intertropical, en donde se presentan anualmente dos periodos secos y dos periodos lluviosos [13]. En [14] se confirmó la asociación entre el aumento de las lluvias, propio de las temporadas húmedas, y el aumento en los casos de dengue, debido al aumento en los criaderos de mosquito. Además, en [15], se llevó a cabo una investigación en el país vecino del Ecuador que concluyó una fuerte relación entre la llegada de la temporada lluviosa y el aumento de criaderos óptimos para el vector *Aedes aegypti*, así como un aumento en su población. Con base en estas investigaciones es viable introducir una función que permita observar el efecto de la irrupción de la temporada de lluvias, que trae consigo un aumento de las mismas, sobre la población total de mosquitos y como tal, su impacto sobre el modelo. Esta función será una señal cuadrada y solamente tendrá cuatro estados, cada uno representa el porcentaje de incremento en las lluvias durante cada uno de los cuatro trimestres del año. La expresión 3.1 describe la señal $\delta(t)$.

$$\delta(t) = \begin{cases} k_1, & t < T_1 \\ k_2, & T_1 < t < T_2 \\ k_3, & T_2 < t < T_3 \\ k_4, & T_3 < t < T_4 \end{cases} \quad (3.1)$$

Donde k_i es el factor de aumento en la pluviosidad directamente relacionado con el incremento de la población del vector, T_i es el tiempo de inicio o finalización de cada trimestre. Para el caso particular del modelo, según [13] los meses de lluvia son abril, mayo, septiembre, octubre y noviembre, sin embargo, los parámetros de esta señal varían con el fin de representar eventualidades, como por ejemplo olas invernales o sequías prolongadas, así como fenómenos climáticos de “El Niño” y su contraparte, “La Niña”, situaciones bastante comunes en todo el territorio

nacional. La precipitación media anual del AMB es de 1279 mm [17] [18], mientras que el promedio trimestral de precipitaciones para la misma zona es de 319,75 mm. A partir de estos datos se diseña una función $\delta(t)$ de acuerdo al historial de precipitaciones para el AMB, en cuanto a pluviosidad, datos que son recolectados por el IDEAM a través de varias estaciones meteorológicas ubicadas en diferentes puntos de la zona [17].

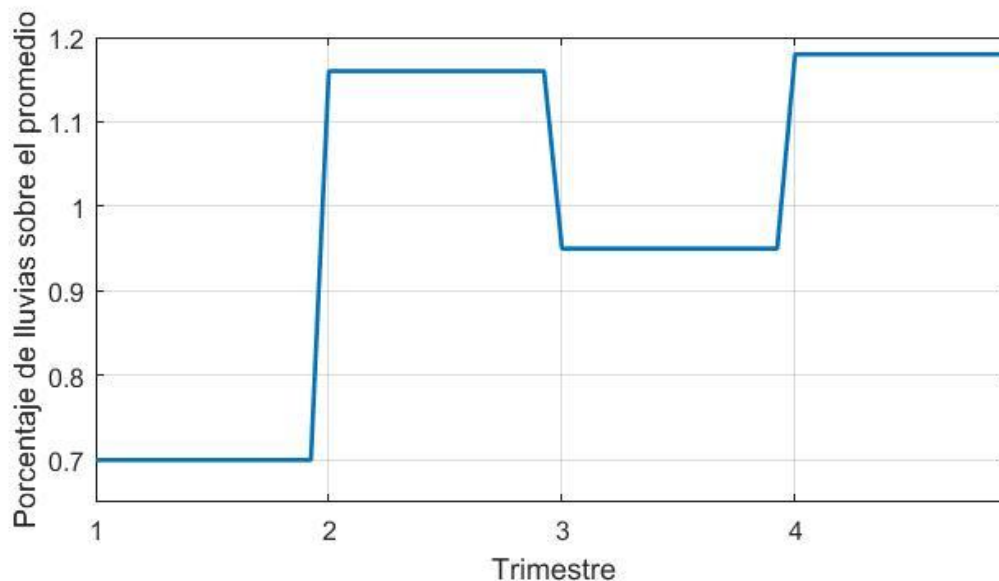
Tabla 6. Histórico de precipitaciones en el AMB 2005-2015

	Trimestre				Total anual
	1	2	3	4	
2005	195,2	685,5	443,3	476,7	1800,70
2006	379,1	715,4	363,1	567,5	2025,10
2007	240,2	532,8	641,7	632,8	2047,50
2008	493,6	847,8	756,4	456,4	2554,20
2009	343,3	499,6	243,1	417,9	1503,90
2010	100,2	375,1	444,9	653,9	1574,10
2011	298,6	442,5	401,6	595,1	1737,80
2012	277,3	464,3	219,6	564,7	1525,90
2013	520,2	284,6	271,9	278,3	1355,00
2014	249,5	222,5	268,6	389,3	1129,90
2015	251,6	156,9	166,6	92,6	667,70
Promedio	304,44	475,18	383,71	465,93	1629,25
Porcentaje	0,75	1,17	0,94	1,14	

Datos de precipitaciones históricos en mm. Fuente: IDEAM [34] [35].

En la figura 22 se muestra la función que representa los cambios en la pluviosidad para el AMB durante un año dividido en 4 trimestres, puede observarse la fluctuación entre una época lluviosa y una época seca, lo que ocurre cada 3 meses. Los datos corresponden al porcentaje de lluvias que se presentan en promedio cada trimestre, a partir del promedio trimestral, es decir un dato 0,7 indica que en ese trimestre se presentó el 70% (224 mm) de las lluvias que representan el promedio trimestral total (319,75 mm).

Figura 22. Función para el cambio trimestral en las lluvias durante un año



De igual manera se deben tener en cuenta dos fenómenos que alteran la magnitud de la señal climática:

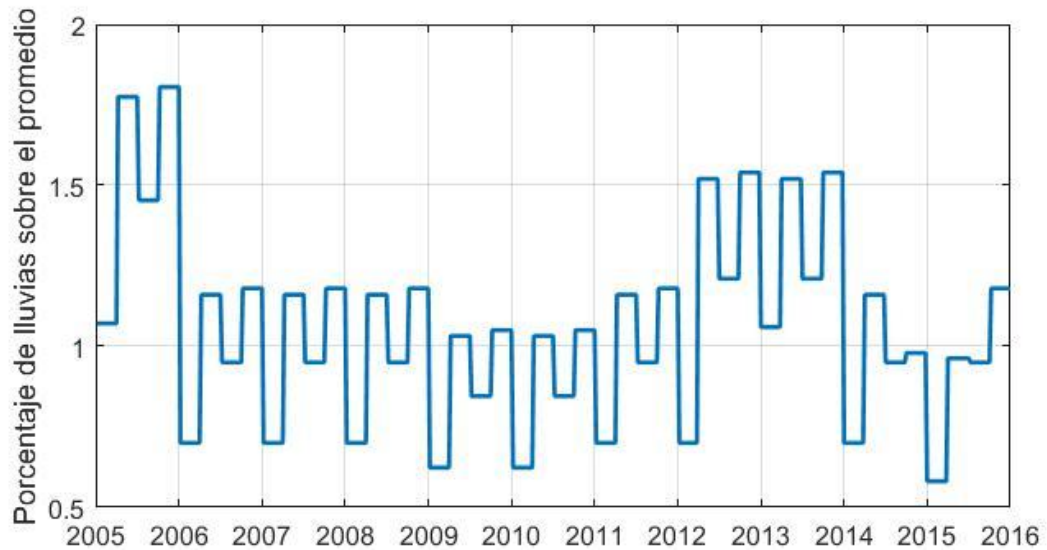
- El fenómeno climático conocido como “El Niño”, que genera temporadas de lluvias menos intensas.
- El fenómeno inverso, conocido como “La Niña”, que genera temporadas de mayor pluviosidad.

Tabla 7. Fenómenos de el niño y la niña entre 2005 y 2015

Fenómeno	Duración	Intensidad	Cambio promedio lluvias
Niña	2005-2007	Moderado	1,53
Niño	2009-2010	Fuerte	0,89
Niña	2011-2013	Fuerte	1,52
Niño	2014-2016	Fuerte	0,83

Fuente: [17] [21] [22]

Figura 23. Función para el cambio trimestral en las lluvias en el periodo 2005-2010

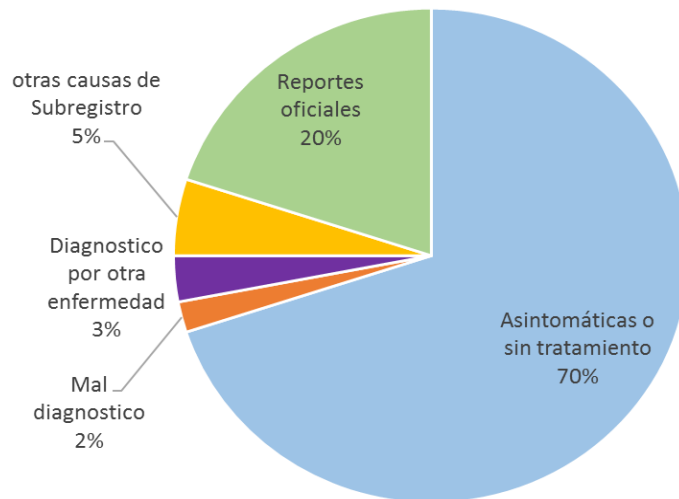


La señal que representa el cambio en las lluvias y el efecto de los fenómenos de El Niño y La Niña se muestra en la figura 23.

3.2.6 Subregistro de información. Existe un fenómeno ampliamente conocido en cuanto a los casos de dengue reportados a través de vigilancia epidemiológica: El subregistro. Si bien se han realizado amplios esfuerzos por lograr que la totalidad de infecciones por dengue sean notificadas, lo cierto es que menos del 30% del total son reportadas a los institutos de salud [9] [16], en el caso de Colombia, según Shepard [16] el subregistro de información es cercano al 80% (ver figura 24), en parte debido a la precariedad del sistema de salud nacional y a la dificultad para implementar un programa de vigilancia epidemiológica confiable.

Si bien el subregistro tiene influencia en el número de casos de dengue reportados, solo se tendrá en cuenta como una herramienta de análisis, ya que los datos recolectados representan una porción de la dinámica de la enfermedad en el AMB y la idea es que los modelos propuestos describan este comportamiento.

Figura 24. Subregistro y mal registro de casos de dengue



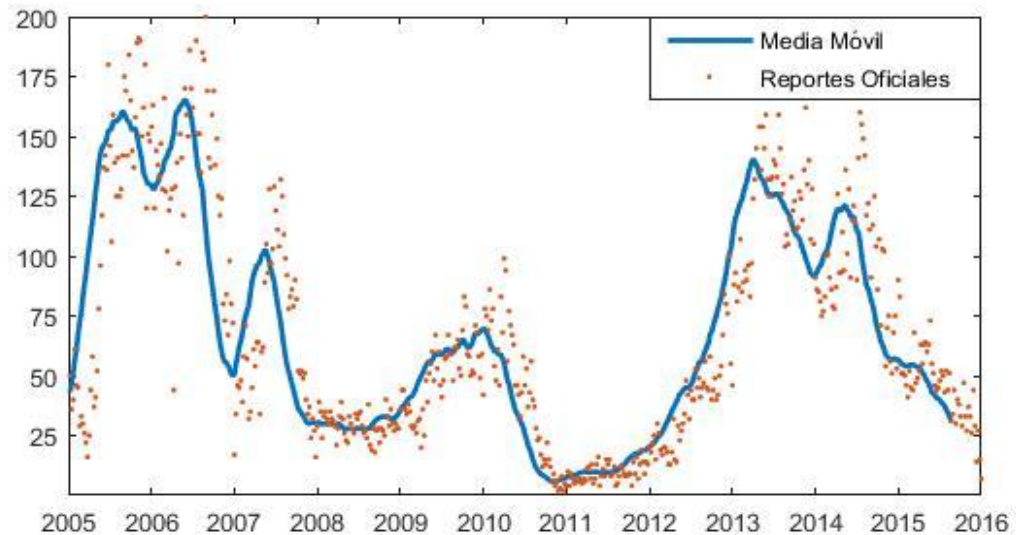
3.3 REPORTES OFICIALES DE CASOS DE DENGUE EN EL AMB

Los datos empleados para ajustar el modelo corresponden a datos oficiales del Instituto Nacional de Salud (INS), a través del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), herramienta que ha sido creada para realizar la notificación y recolección de datos en forma sistemática y oportuna acerca de la dinámica de los eventos que afectan la salud de la población colombiana [53]. Los datos representan los eventos reportados como “confirmados” por las entidades de salud departamentales (en el caso de Santander el OSPS) [53], y corresponden a los casos de dengue reportados semanalmente desde la primera semana epidemiológica de 2005 hasta la quincuagésima segunda (52^a) semana epidemiológica de 2015, para un total de 572 muestras de información.

Por otro lado, se presenta un inconveniente con los datos, ya que no tienen sentido las fluctuaciones y cambios bruscos de una semana a otra en términos de nuevas infecciones, lo normal es que el cambio semanal sea gradual y se mantenga más o menos constante. Los cambios abruptos en la señal de los datos de reportes oficiales pueden deberse a factores como el subregistro y las

deficiencias en la notificación de los casos de dengue. Esto justifica la decisión de utilizar el promedio móvil con un periodo de 10 datos para disminuir dichos errores que generan saltos abruptos (ruido en la información), lo que permite un correcto ajuste de los parámetros y el modelo. El efecto de emplear la media móvil es suavizar las fluctuaciones de corto plazo y resaltar los cambios a largo plazo, es decir, la tendencia real de los datos.

Figura 25. Datos recolectados para el ajuste del modelo



Fuente: INS [53]

3.4 AJUSTE Y OPTIMIZACIÓN DE PARÁMETROS

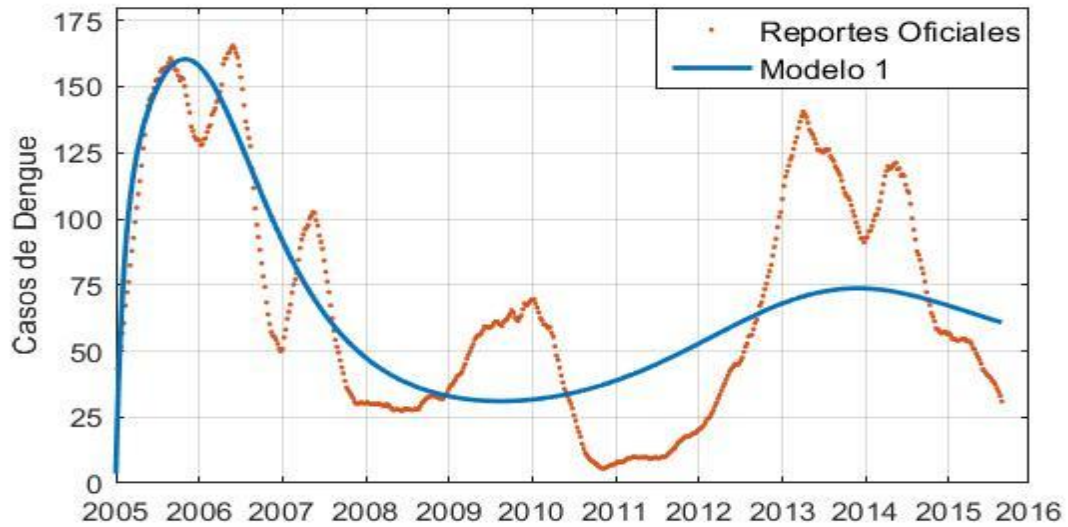
Para llevar a cabo el ajuste y optimización de parámetros existen varios métodos que se describen en el marco teórico. En este caso se realizaron varios experimentos con métodos de regresión no lineal (*nlinfit*), minimización de funciones de varias variables (*fminunc*), minimización libre de derivadas (*fminsearch*) y optimización por algoritmos genéticos (*ga*), todas estas funciones de Matlab®. El procedimiento consiste en definir una función objetivo que en este caso es el error cuadrático entre los datos reales y el modelo.

$$E_c(f) = \frac{\sum_{k=1}^n (y_k - \tilde{y}_k)^2}{n} \quad (3.2)$$

La expresión 3.2 se debe minimizar teniendo en cuenta las restricciones para los parámetros del modelo, entre ellas, que ningún valor sea negativo. Al realizar el ajuste en Matlab se obtienen mejores resultados con el método de algoritmos genéticos, razón por la que se decide continuar trabajando con esta herramienta de aquí en adelante.

3.4.1 Modelo basado en la gravedad de la infección. Los parámetros a sintonizar son $\mu_V, \beta_V, \mu_H, \beta_{H1}, \beta_{H2}, \gamma_{H1}, \gamma_{H2}$ debido a que los demás parámetros son condiciones iniciales. Las condiciones iniciales se establecen de acuerdo a un rango para la población en riesgo, los casos de infecciones que podrían presentarse en el tiempo 0, y algunos casos de personas que ya se hayan recuperado de la enfermedad, con el fin de poder evaluar casos de reinfección desde el primer momento de la epidemia, que es lo que realmente ocurre, ya que el dengue está inmerso en la población del AMB desde hace varias décadas [6]. Para el primer experimento se ajusta el modelo 1 con GA y 500 generaciones, es decir 500 iteraciones en las que se evalúa un valor para cada parámetro dentro de un rango y se obtiene el error entre la curva ajustada y los datos de reportes oficiales. El mejor resultado (figura 26) es una curva que sigue la tendencia de los datos reportados como casos de dengue, sin embargo, no parece representar el desarrollo de la enfermedad para periodos de tiempo corto. De igual manera el error estándar es cercano a 38 casos semanales.

Figura 26. Ajuste del modelo 1 con algoritmos genéticos



Refinando el modelo 1 y con mayor cantidad de generaciones se obtienen mejores resultados en términos del error. Se presenta un mejor ajuste de la curva del modelo a los datos reportados, en esta oportunidad se refleja de manera más cercana el comportamiento del dengue en la zona de interés (figura 27).

La raíz del error cuadrático medio, aunque sigue siendo alta (35 casos en promedio), presenta una disminución. En la figura 27 se muestra la curva ajustada y los datos, se destaca la correlación entre ambas curvas. Además, el modelo representa cambios de la enfermedad en cortos periodos de tiempo, por ejemplo, el brote epidémico del año 2005 y 2006, así como el incremento de los casos en el año 2013. El modelo 1 mejorado se plantea como posible mejor ajuste hasta el momento, por lo que los parámetros extraídos se anexan en la tabla 8.

Figura 27. Ajuste del modelo 1 mejorado

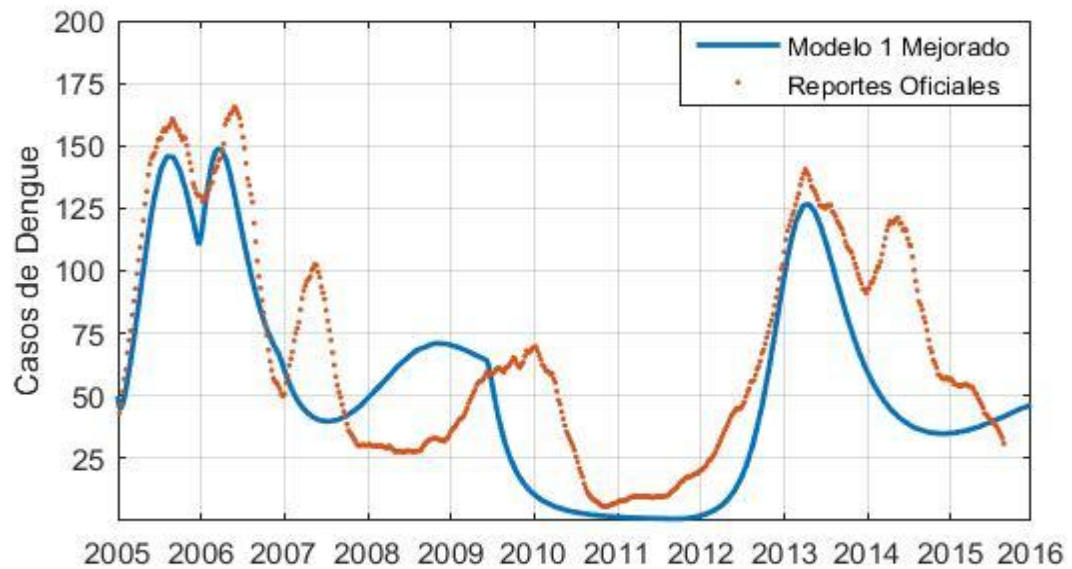
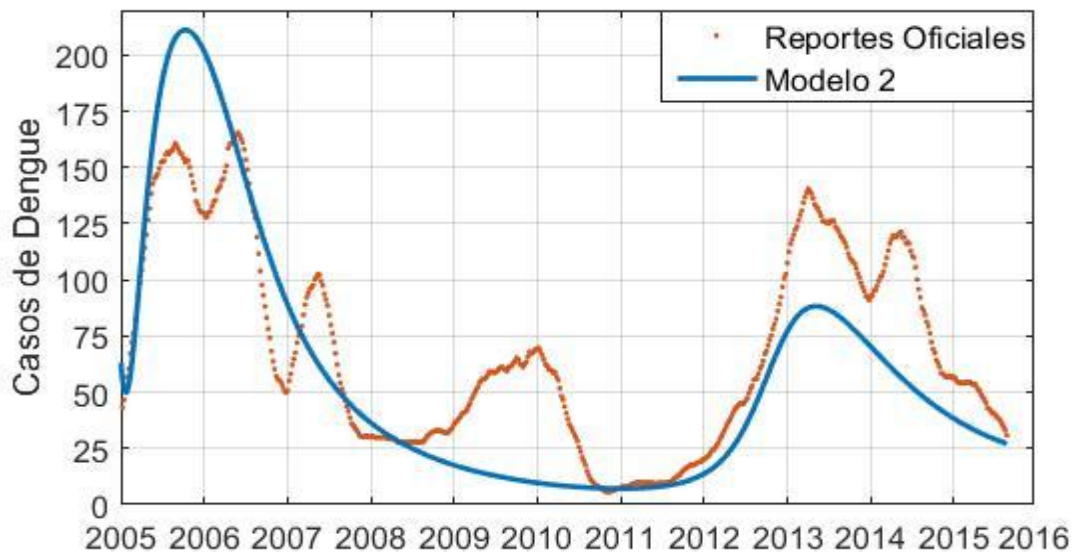


Tabla 8. Parámetros y valores iniciales modelo 1 mejorado

Parámetro	Valor
μ_V	0,5
β_V	0,36
S_V	1000 (miles)
I_V	0
S_H	1065 (miles)
I_{NG}	41
I_G	9
β_{H1}	0,21
β_{H2}	0,1
γ_{H1}	0,143
γ_{H2}	0,09
μ_H	0,012

3.4.2 Modelo basado en dos serotipos. Para este experimento se ajusta el modelo 2 con GA y 500 generaciones, es decir 500 iteraciones en las que se evalúa un valor para cada parámetro dentro de un rango y se obtiene el error entre la curva ajustada y los datos de reportes oficiales. El mejor resultado (figura 28) presenta un error estándar de 60 casos en promedio por lo que se califica como un ajuste muy deficiente. Si bien el modelo sigue la tendencia de los datos, no refleja realmente el comportamiento de los casos de dengue reportados, en especial el periodo epidémico que se presentó entre el 2009 y el 2011.

Figura 28. Ajuste del modelo 2 con algoritmos genéticos



El segundo modelo se mejora y se realiza un nuevo ajuste con más iteraciones. En esta oportunidad se exhibe una mayor cercanía con los datos reales, en parte debido a que el modelo es de una complejidad mayor, al tener en cuenta dos serotipos del virus. La raíz del ECM disminuye notablemente a solo 25 casos en promedio.

Figura 29. Ajuste del modelo 2 mejorado

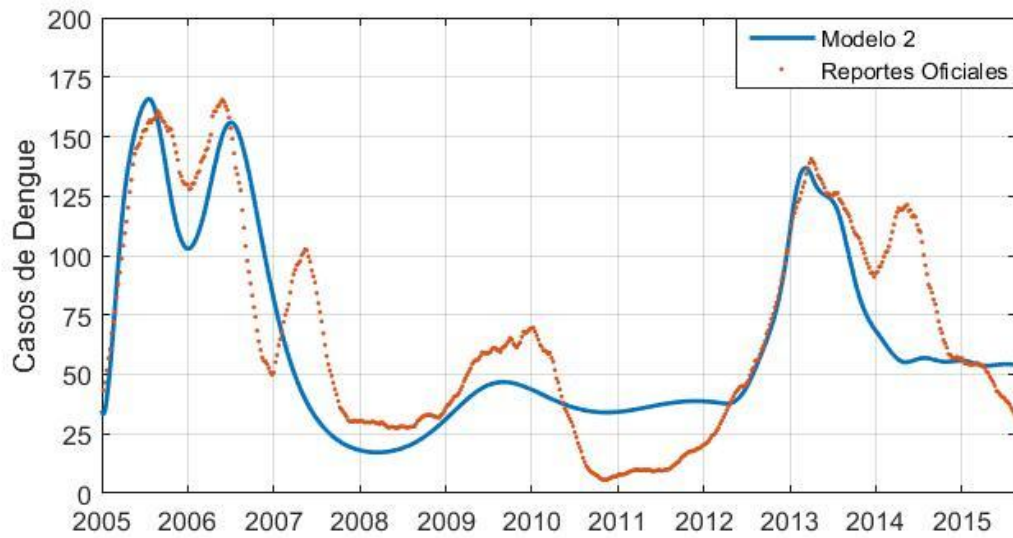


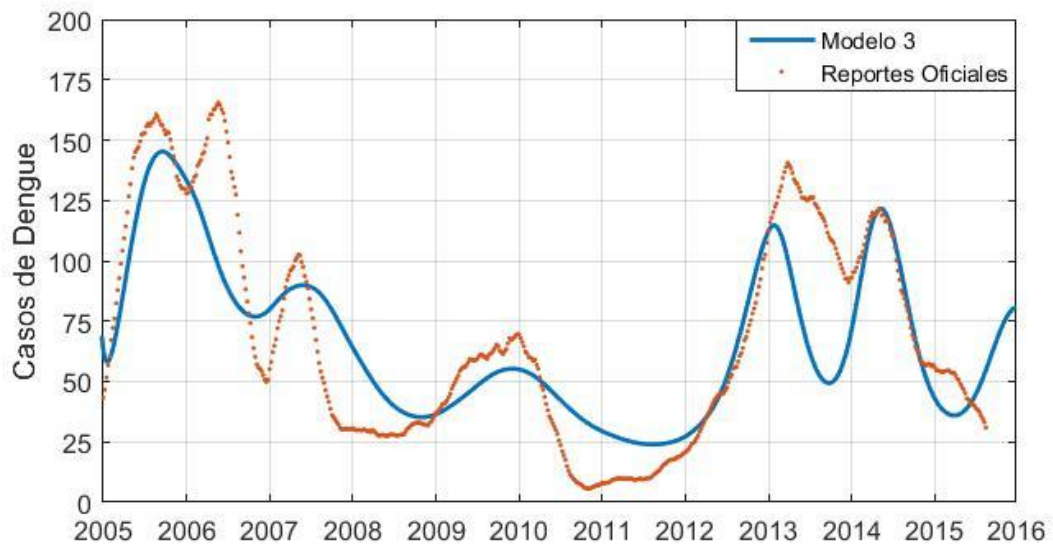
Tabla 9. Parámetros y valores iniciales modelo 2 mejorado

Parámetro	Valor
μ_V	0,372
S_V	400 (miles)
I_V	0
β_{V1}	1,706
β_{V2}	1,706
S_H	1075 (miles)
I_{H1}	34
I_{H2}	1
I_{H12}	0
I_{H21}	0
R_1	10
R_2	10
R_H	20
β_{H1}	0,295
β_{H2}	0,295
γ	0,141
ϕ	0,726
μ_H	0,0036

En la figura 29 se muestra la curva ajustada y los datos, se destaca la correlación entre ambas curvas. Además, el modelo representa cambios de la enfermedad en cortos periodos de tiempo, por ejemplo, el brote epidémico del año 2005 y 2006, así como el incremento de los casos en el año 2013, episodios que son descritos con mayor proximidad a la realidad de la enfermedad en el AMB. El modelo 2 mejorado se plantea como posible mejor ajuste hasta el momento, por lo que los parámetros extraídos se anexan en la tabla 9.

3.4.3 Modelo basado en tres serotipos. Finalmente se implementa el modelo 3 y se realiza el ajuste correspondiente.

Figura 30. Ajuste del modelo 3



El modelo 3 incluye tres serotipos del virus, lo que de entrada eleva su complejidad, sin embargo, esta característica lo hace ser el modelo más afín al estado del dengue en la región. La figura 30 describe los resultados del ajuste. Entre tanto, la tabla 10 contiene los parámetros y condiciones iniciales. La

minimización del error da como resultado un desfase de apenas 22 casos en promedio, de igual manera se presenta una mayor correlación entre los datos y el modelo (0,86). Como valor agregado, se refleja de manera más fiel cada uno de los episodios epidémicos ocurridos entre el año 2005 y 2015, justificando el hecho de que el modelo 3 sea el elegido para representar el comportamiento del dengue en el AMB.

Tabla 10. Parámetros y valores iniciales modelo 3

Parámetro	Valor
β_V	0,2665
β_H	0,3281
μ_V	0,1093
ϕ	0,6583
μ_H	0,00329
γ	0,1478
S_V	500 (miles)
I_{V1}	7
I_{V2}	1
I_{V3}	0
S_H	1075 (miles)
I_{H1}	35
I_{H2}	0
I_{H3}	32
R_1	10
R_2	8
R_3	10
I_{H12}	1
I_{H23}	1
I_{H31}	0
R_{12}	10
R_{23}	15
R_{32}	10
I_{H123}	0
I_{H231}	0
I_{H321}	0

3.4.4 Resumen de resultados. La tabla 11 resume los resultados alcanzados para los 3 modelos con el proceso de ajuste y optimización. La tabla contiene la cuantificación del error cuadrático medio y la razón de correlación para cada uno de los experimentos realizados con cada sistema. Se concluye que el mejor modelo es el tercero y se decide utilizar este para implementar diferentes escenarios.

Tabla 11. Resumen resultados del ajuste

	Raíz del error cuadrático medio	Razón de correlación
Modelo 1 con GA	37 casos	0,62
Modelo 2 con GA	60 casos	0,30
Modelo 1 mejorado	35 casos	0,78
Modelo 2 mejorado	25 casos	0,81
Modelo 3 mejorado	22 casos	0,86

3.5 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD DEL MODELO

Debido a que el ajuste se lleva a cabo con varios parámetros, es importante analizar qué tan sensible es el modelo a la variación de los mismos. Para desarrollar esta observación se varía mil veces (1000 iteraciones) cada parámetro en un rango de $\pm 25\%$ y se grafica el efecto que tendría esta variación respecto al modelo hallado con los parámetros ajustados.

3.5.1 Sensibilidad del modelo respecto a los parámetros. (Figuras 31 a 42).

- Parámetro $\beta_v = 0,2665$

En rojo se observa el modelo óptimo y que se ajusta mejor a los datos. En azul, β_v menor al valor óptimo. En verde β_v mayor al valor óptimo.

Figura 31. Efecto en el modelo con variaciones de βv

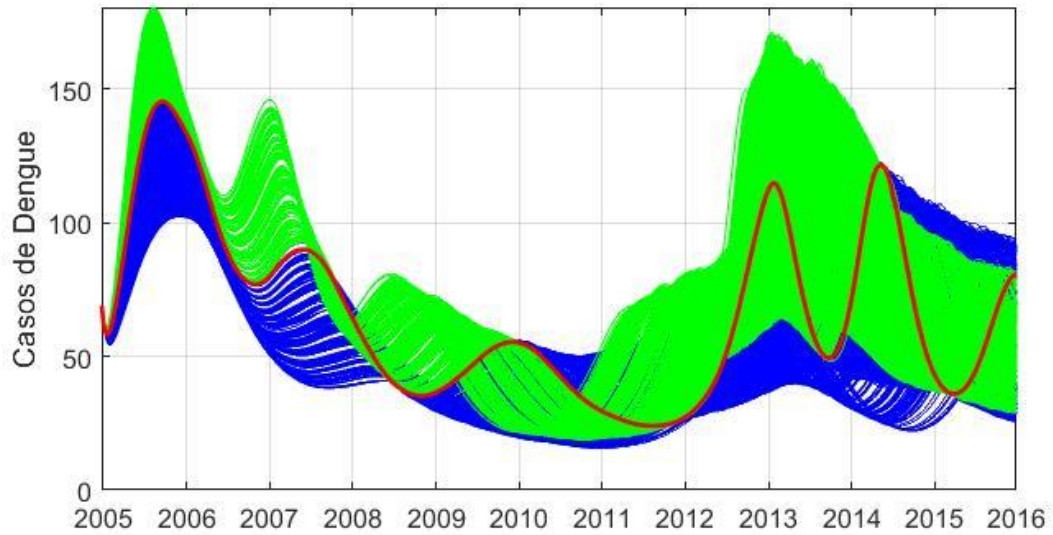
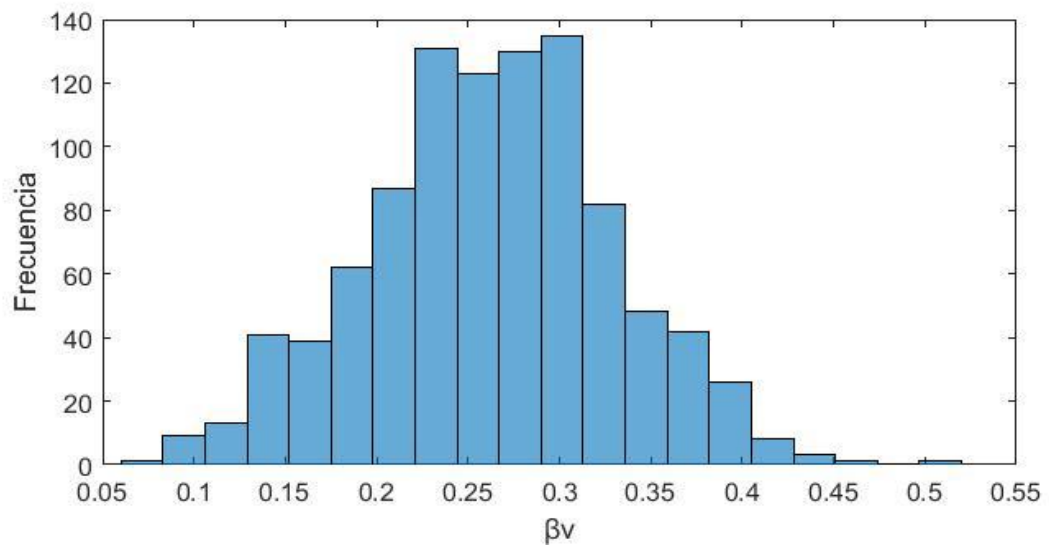


Tabla 12. Simulación montecarlo para βv

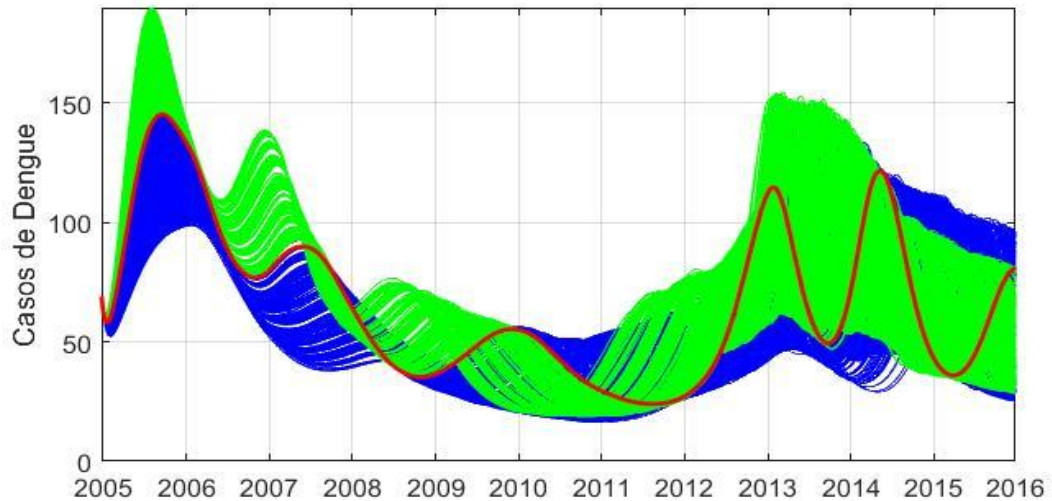
Media	Desviación	Valor ajustado
0,262	0,068	0,2665

Figura 32. Resultado simulación de Montecarlo para βv



- Parámetro $\beta_H = 0,3281$

Figura 33. Efecto en el modelo con variaciones de β_H



En rojo se observa el modelo óptimo y que se ajusta mejor a los datos. En azul, β_H menor al valor óptimo. En verde β_H mayor al valor óptimo.

Figura 34. Resultado simulación de Montecarlo para β_H

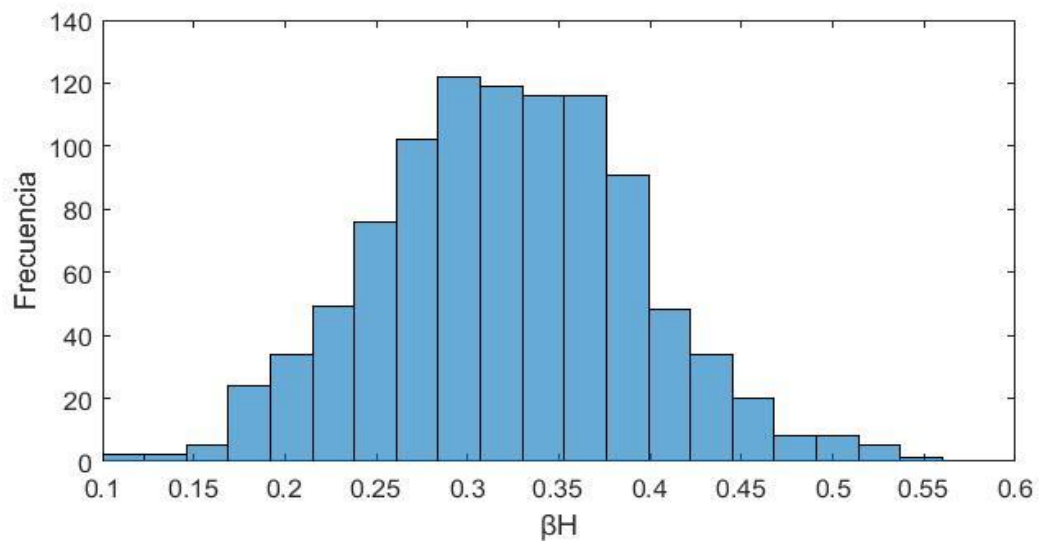
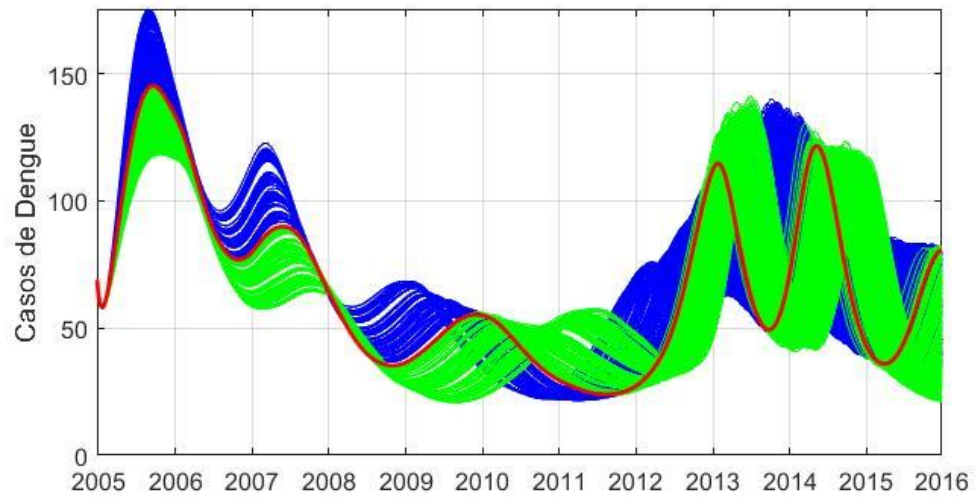


Tabla 13. Simulación montecarlo para β_h

Media	Desviación	Valor ajustado
0,322	0,071	0,3281

- Parámetro $\mu_v = 0,1093$

Figura 35. Efecto en el modelo con variaciones de μ_v

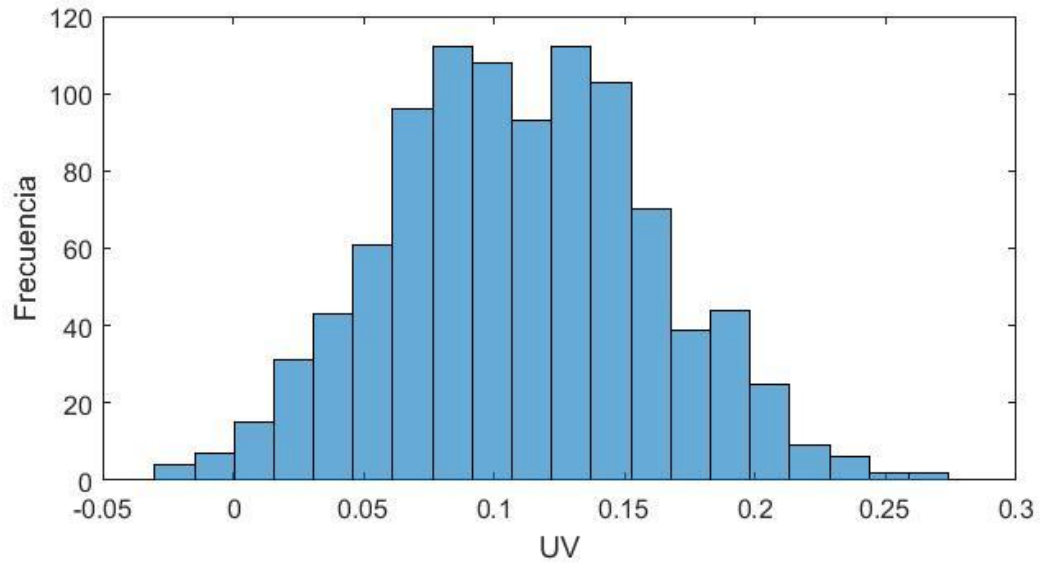


En rojo se observa el modelo óptimo y que se ajusta mejor a los datos. En azul, μ_v menor al valor óptimo. En verde μ_v mayor al valor óptimo.

Tabla 14. Simulación montecarlo para μ_v

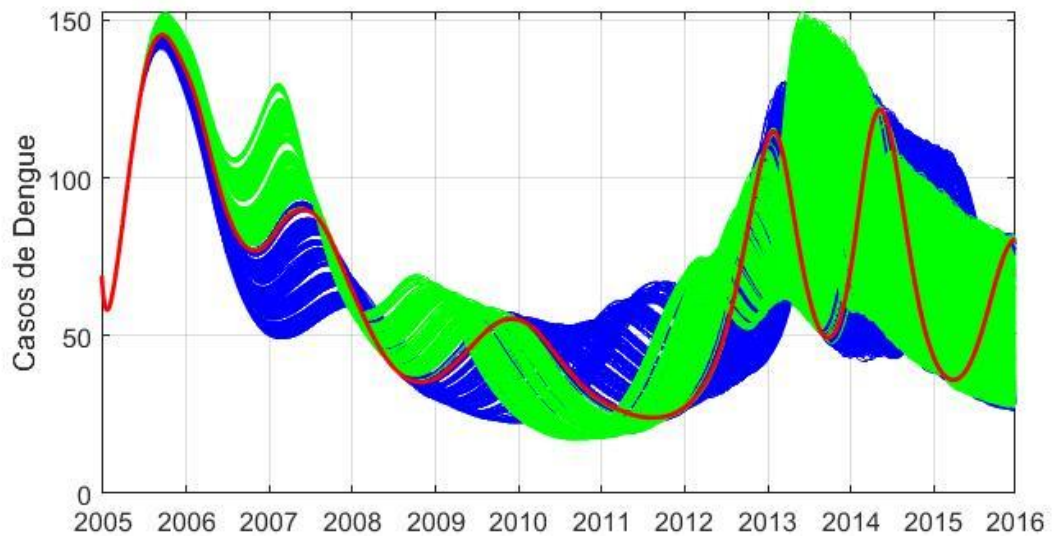
Media	Desviación	Valor ajustado
0,110	0,051	0,1093

Figura 36. Resultado simulación de Montecarlo para μ_V



- Parámetro $\phi = 0,6583$

Figura 37. Efecto en el modelo con variaciones de ϕ



En rojo se observa el modelo óptimo y que se ajusta mejor a los datos. En azul, ϕ menor al valor óptimo. En verde ϕ mayor al valor óptimo.

Figura 38. Resultado simulación de Montecarlo para ϕ

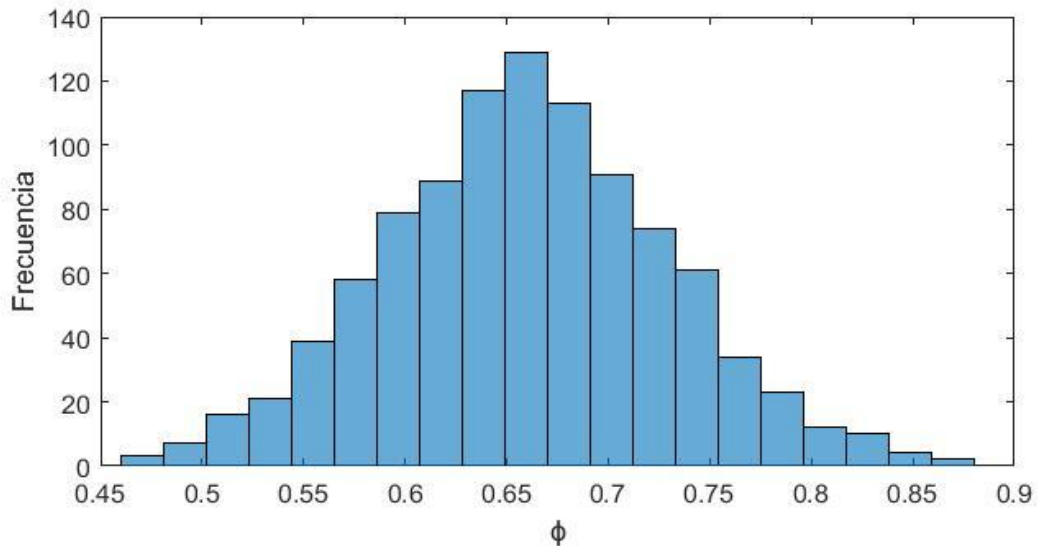


Tabla 15. Simulación montecarlo para ϕ

Media	Desviación	Valor ajustado
0,659	0,070	0,6583

- Parámetro $\mu_H=0,00328$

En rojo se observa el modelo óptimo y que se ajusta mejor a los datos. En azul, μ_H menor al valor óptimo. En verde μ_H mayor al valor óptimo.

Tabla 16. Simulación montecarlo para μ_h

Media	Desviación	Valor ajustado
0,00366	0,19493	0,00328

Figura 39. Efecto en el modelo con variaciones de μ_H

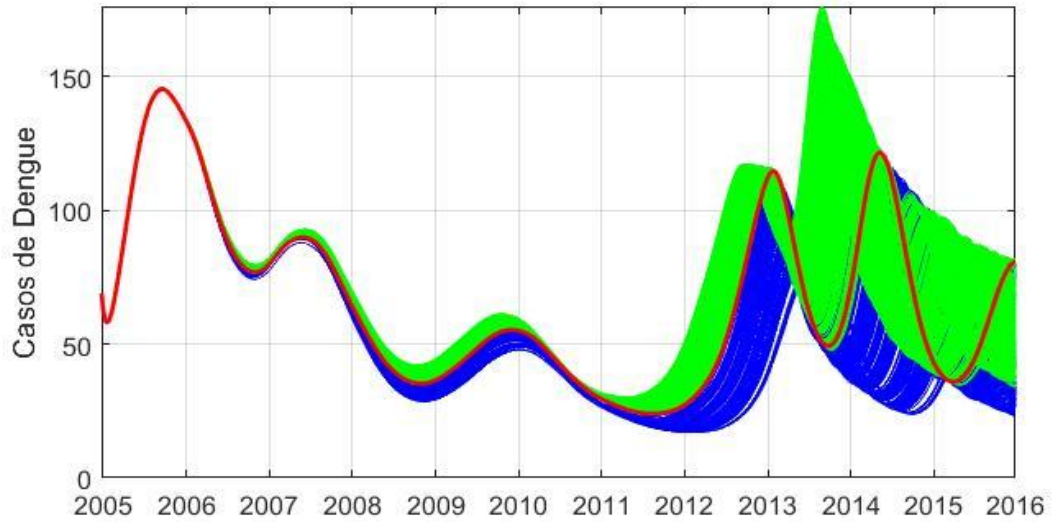
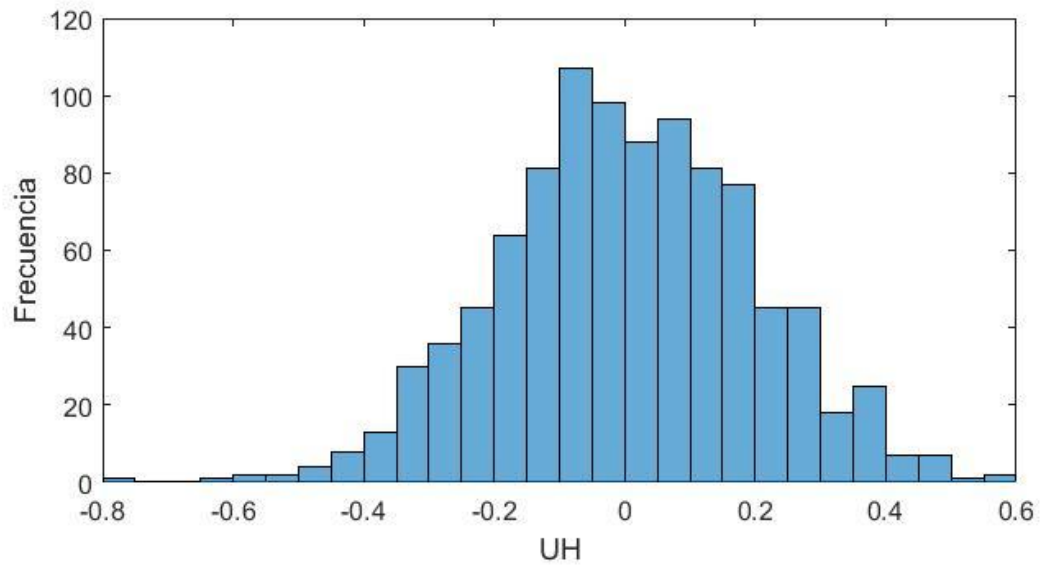


Figura 40. Resultado simulación de Montecarlo para μ_H



- Parámetro $\gamma = 0,1478$

En rojo se observa el modelo óptimo y que se ajusta mejor a los datos. En azul, γ menor al valor óptimo. En verde γ mayor al valor óptimo.

Figura 41. Efecto en el modelo con variaciones de γ

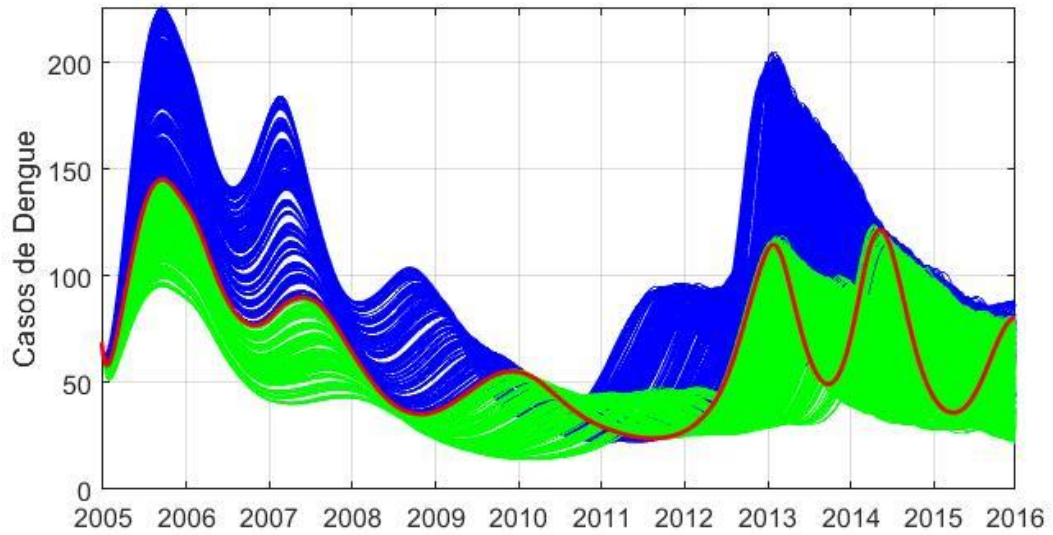


Figura 42. Resultado simulación de Montecarlo para γ

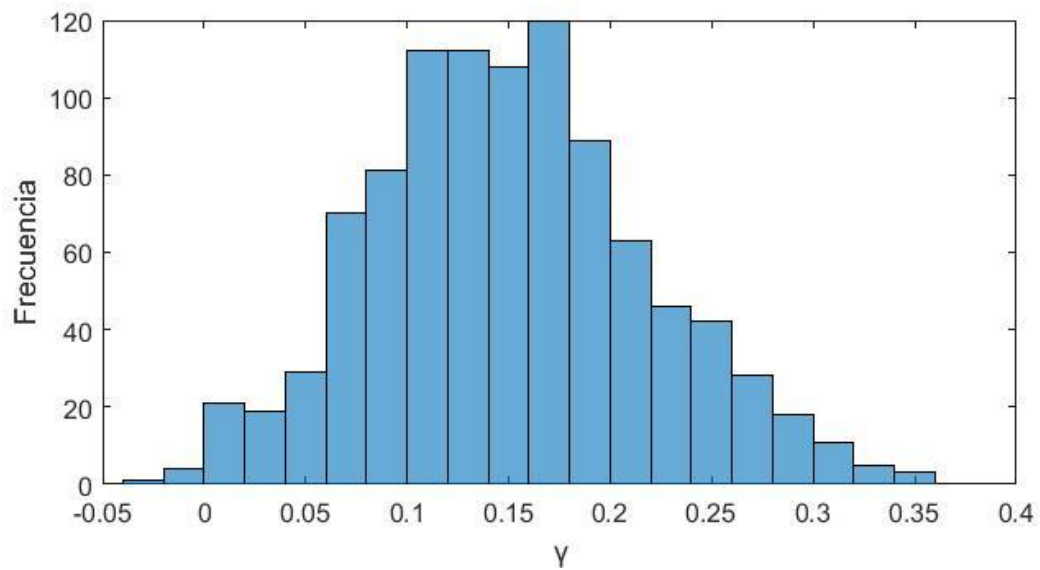


Tabla 17. Simulación montecarlo para γ

Media	Desviación	Valor ajustado
0,15044	0,06724	0,14780

Se resalta que todos los parámetros del modelo tienden al valor central de la distribución normal generada a partir de la simulación por método de Montecarlo. Todos los parámetros están dentro del rango $[\mu-\sigma, \mu+\sigma]$, donde σ representa la desviación típica, por lo que se concluye que el valor optimizado para cada uno de los parámetros del modelo es el mejor (95% de confianza). Este análisis de sensibilidad, junto con el análisis de error y correlación, permiten concluir que el sistema con tres serotipos del virus (DENV-1, DENV-2 y DENV-3) es el que mejor representa el comportamiento del dengue en el AMB y por lo tanto se puede emplear con solidez para estudiar y pronosticar la dinámica de la enfermedad en los próximos años, lo que concuerda con Cortés et. al. ya que en Colombia y en particular en el departamento de Santander, se presentan con mayor frecuencia los tres serotipos ya mencionados [36].

3.5.2 Sensibilidad del modelo respecto a condiciones iniciales. Es importante realizar un análisis de sensibilidad, no solo para los parámetros hallados, sino también para corroborar que las condiciones iniciales que se han definido para el modelo sean las adecuadas. El procedimiento es similar al empleado previamente para los parámetros, con la excepción de que en esta ocasión se introducen variaciones aleatorias en las condiciones iniciales. Como resultado de la simulación por método de Montecarlo se obtendrá una distribución normal cuyo rango de desviación $[\mu-\sigma, \mu+\sigma]$ deberá contener el valor para cada condición inicial propuesta. De lo contrario se requerirá la definición de un nuevo rango para la condición inicial que genere inconvenientes (Figura 43 a Figura 63).

Figura 43. Simulación de Montecarlo para $S_V(0)$

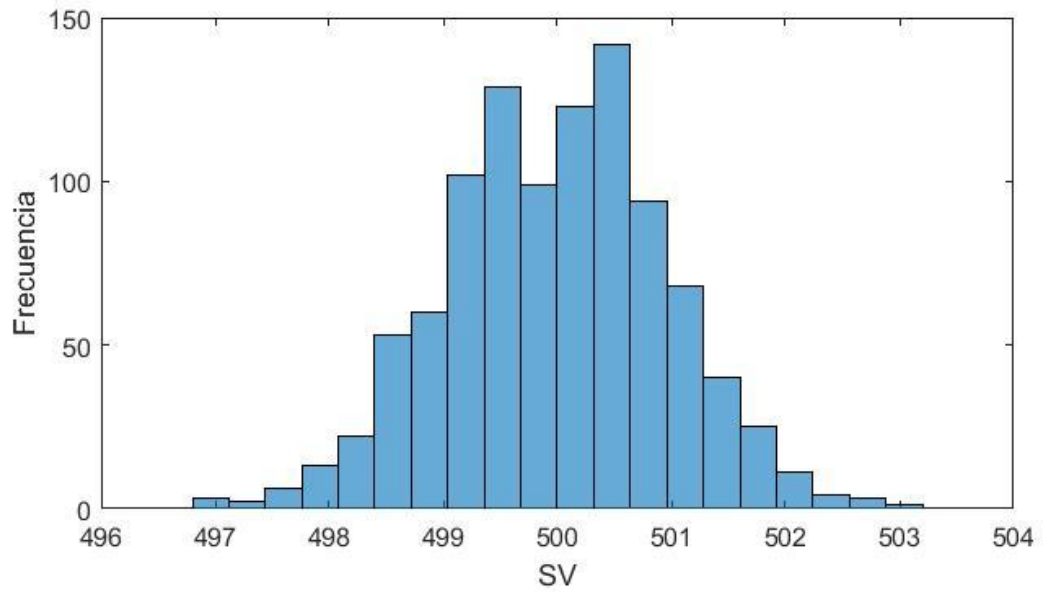


Figura 44. Simulación de Montecarlo para $I_{V1}(0)$

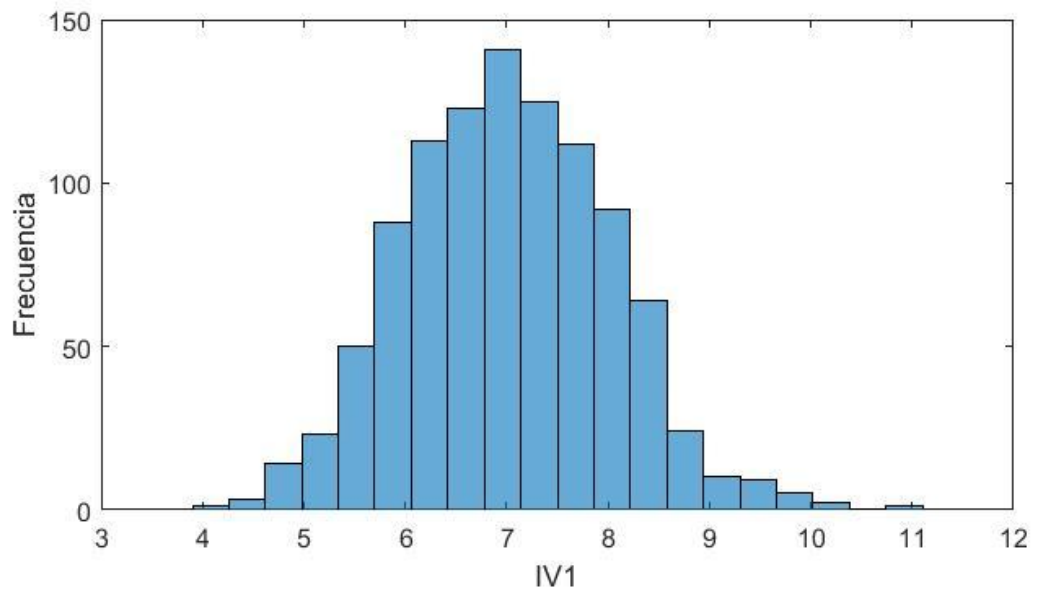


Figura 45. Simulación de Montecarlo para $I_{V_2}(0)$

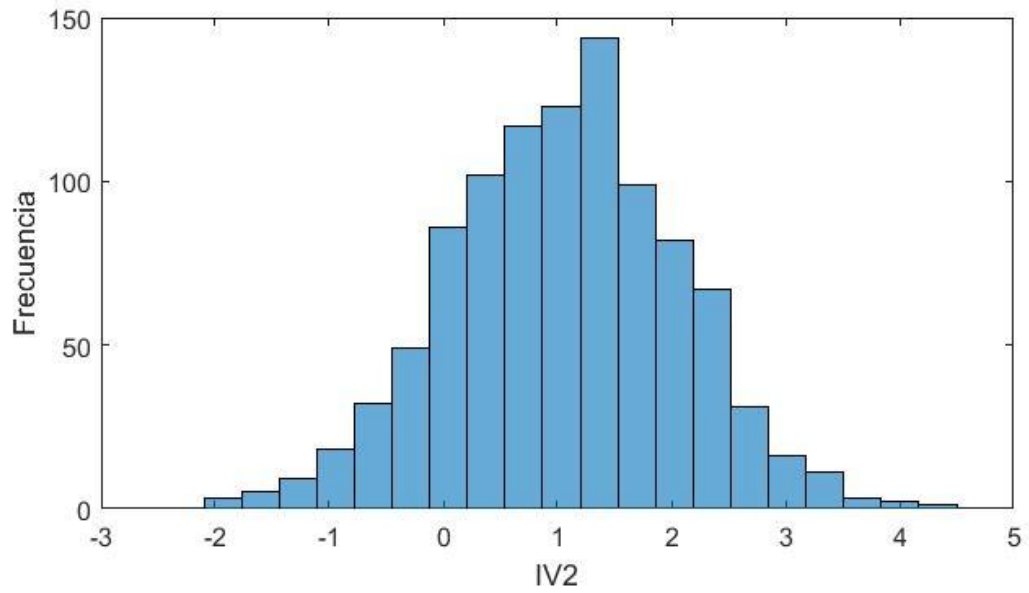


Figura 46. Simulación de Montecarlo para $I_{V_3}(0)$

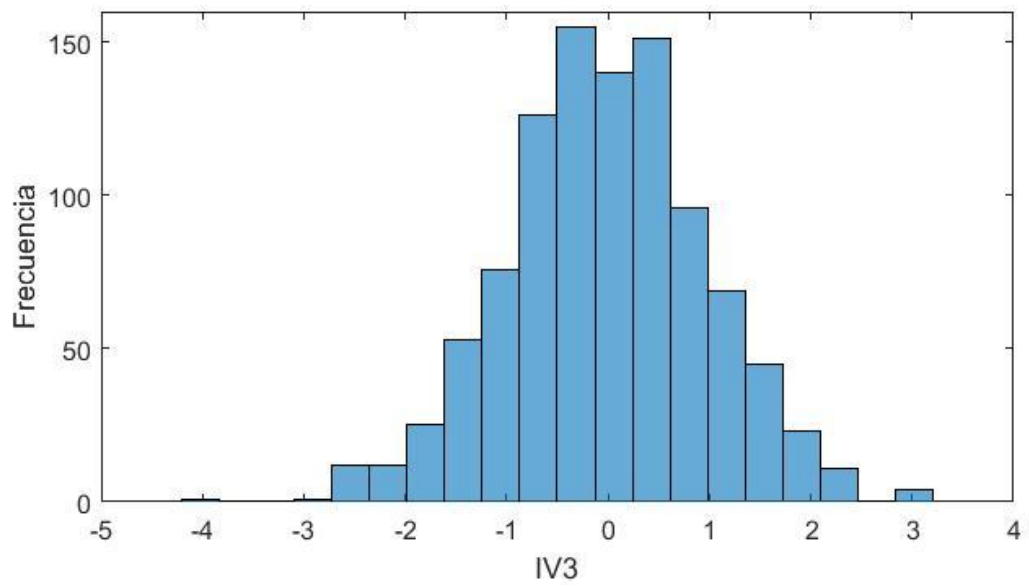


Figura 47. Simulación de Montecarlo para $S_H(0)$

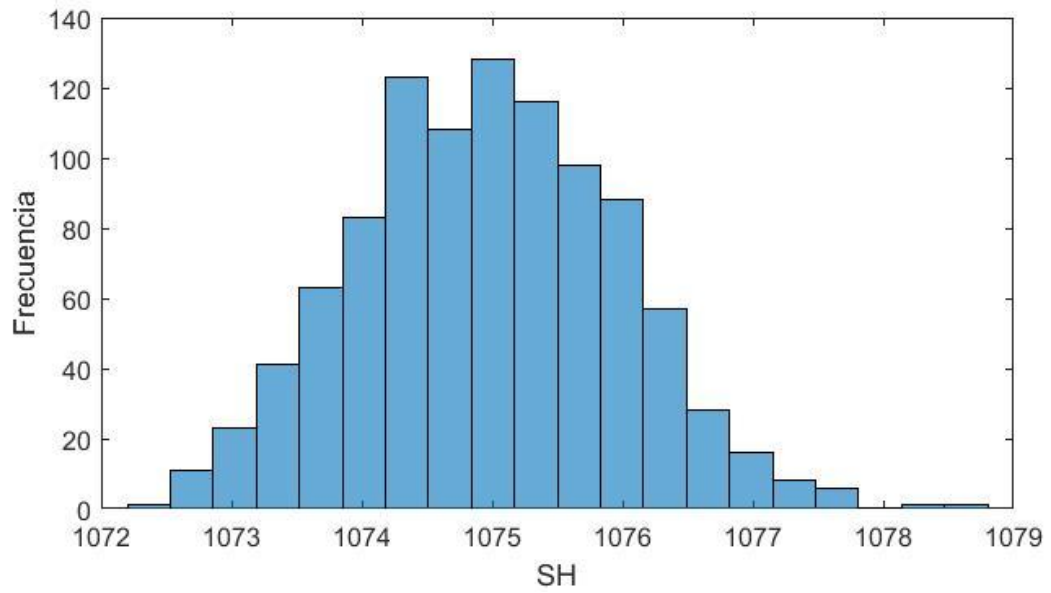


Figura 48. Simulación de Montecarlo para $I_{H1}(0)$

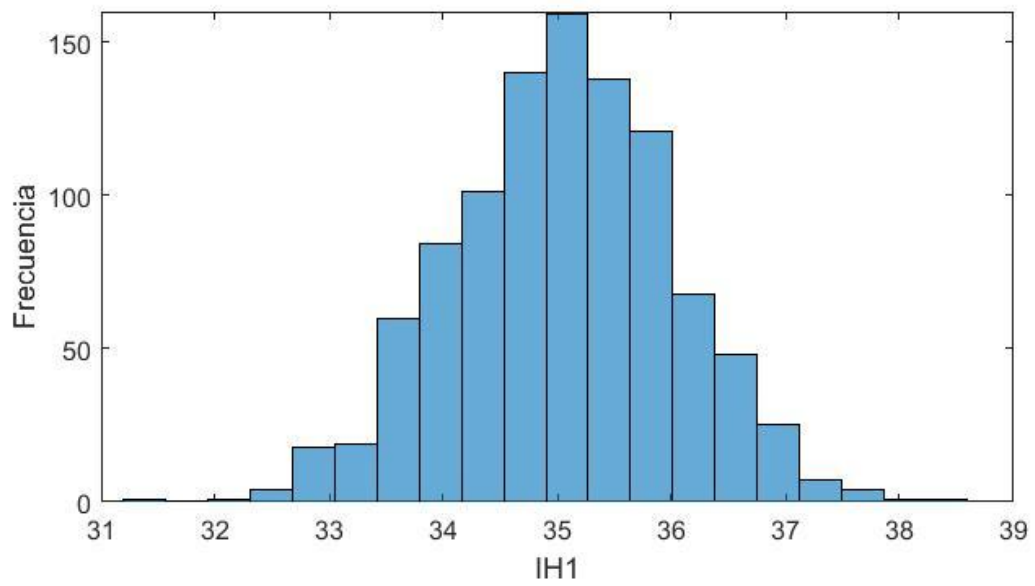


Figura 49. Simulación de Montecarlo para $I_{H_2}(0)$

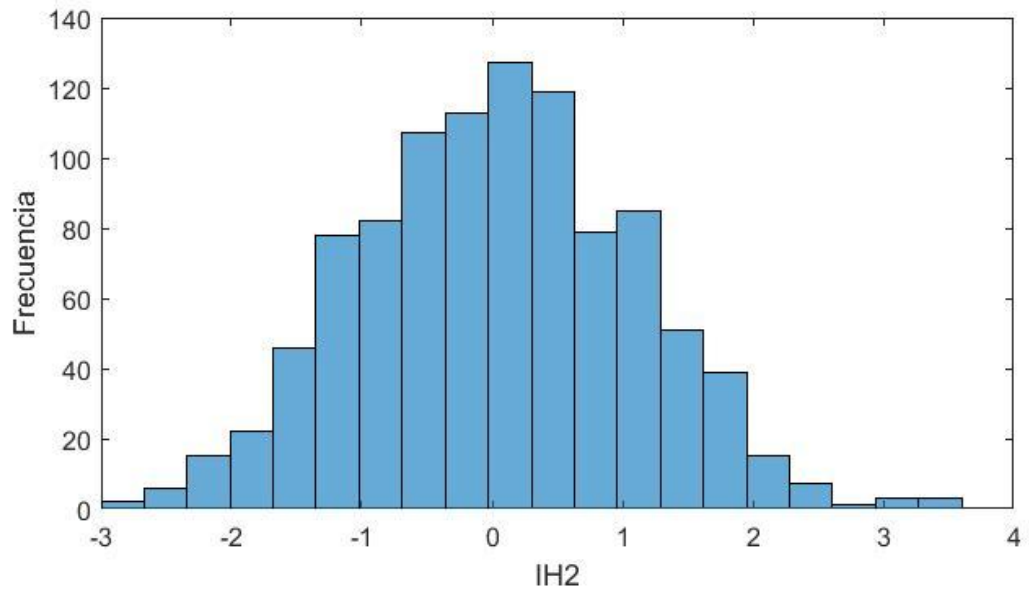


Figura 50. Simulación de Montecarlo para $I_{H_3}(0)$

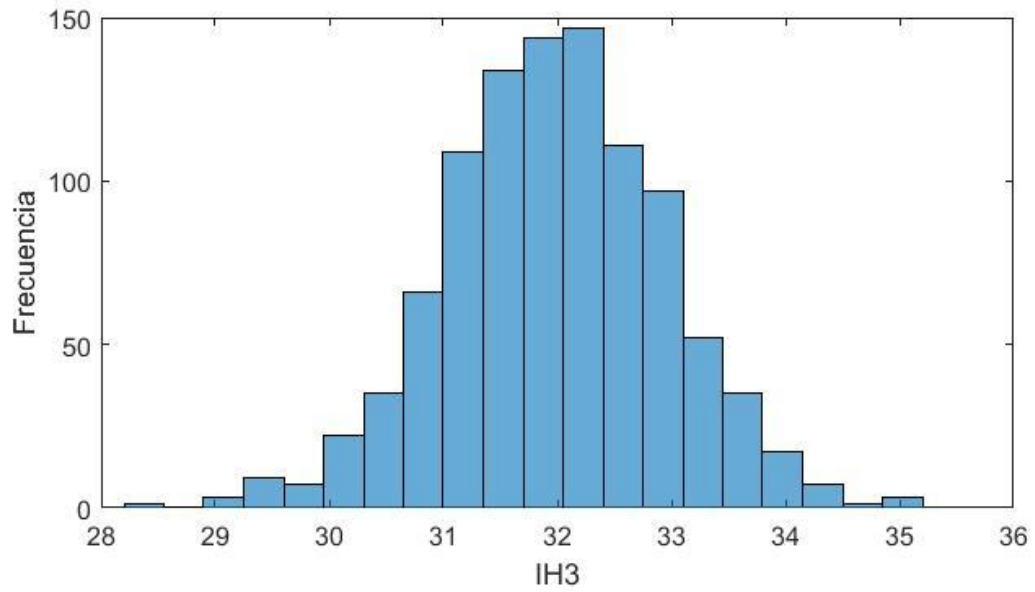


Figura 51. Simulación de Montecarlo para $R_1(0)$

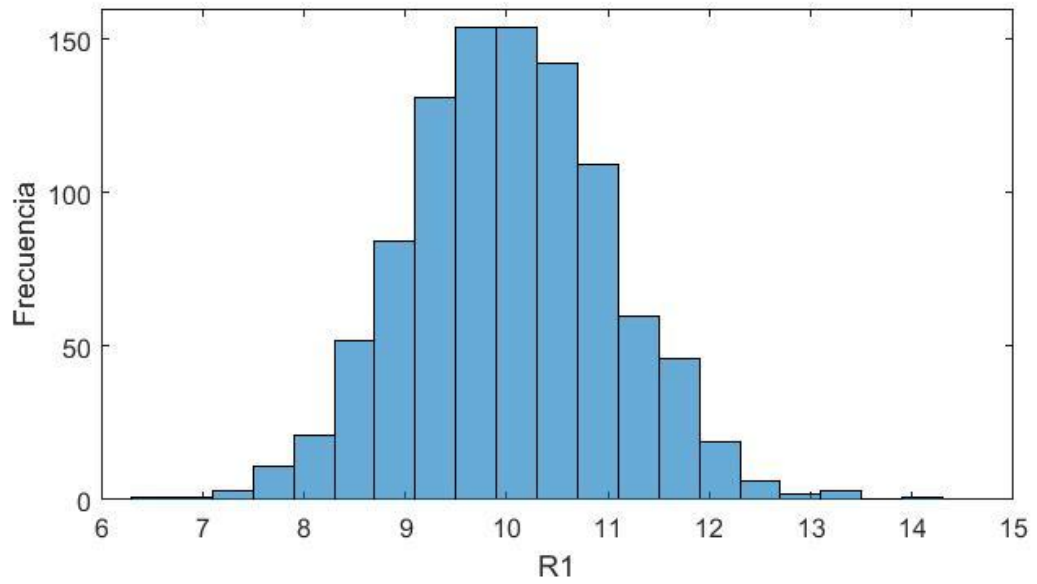


Figura 52. Simulación de Montecarlo para $R_2(0)$

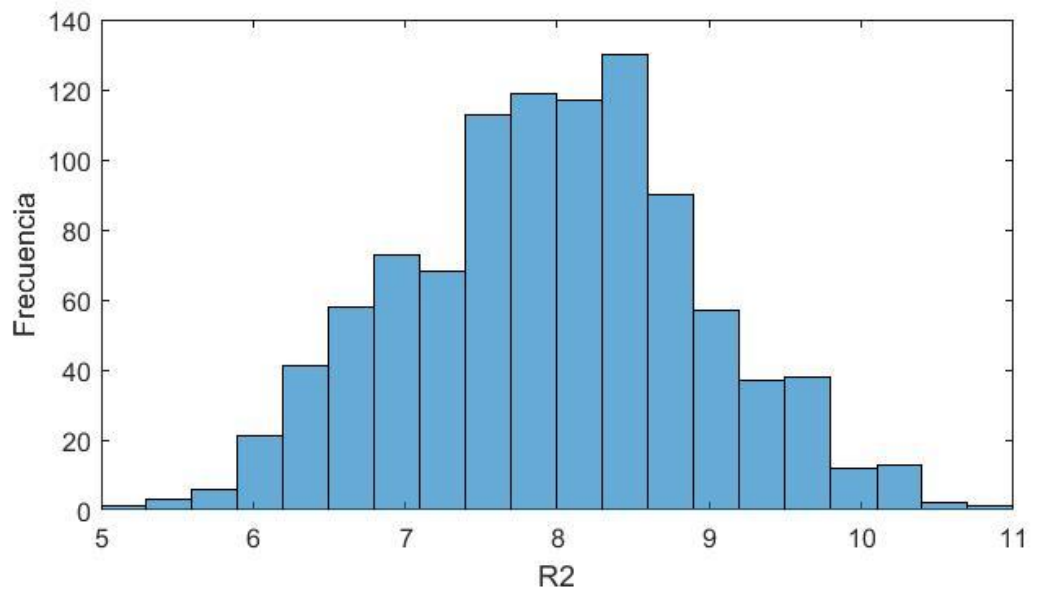


Figura 53. Simulación de Montecarlo para $R_3(0)$

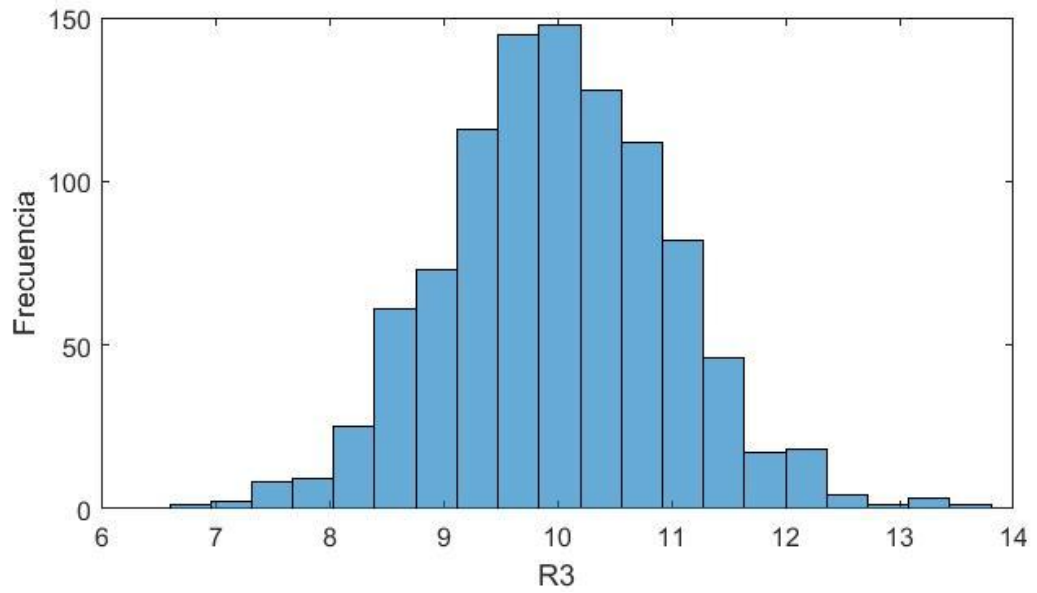


Figura 54. Simulación de Montecarlo para $IH_{12}(0)$

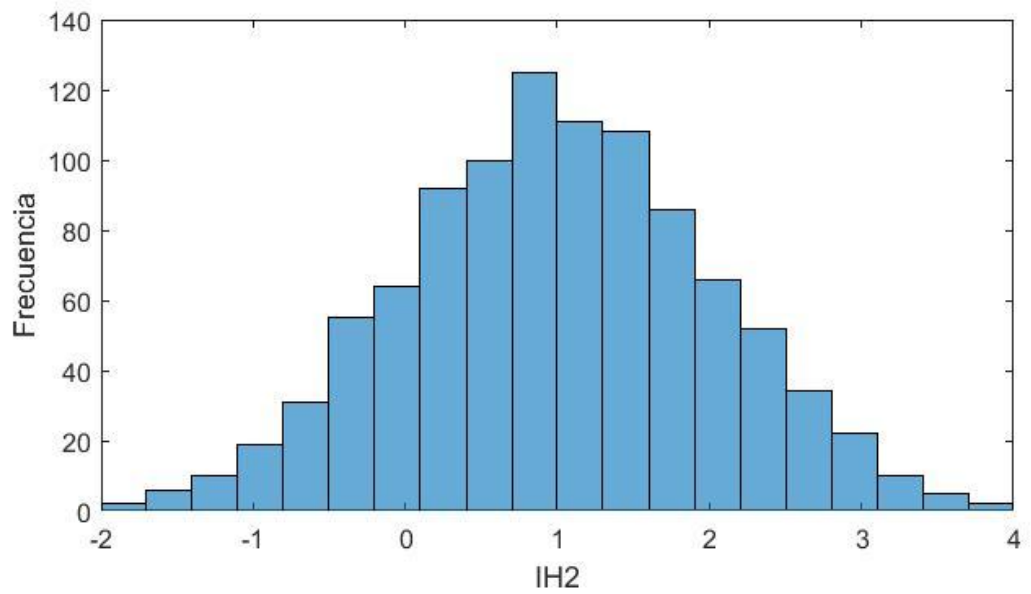


Figura 55. Simulación de Montecarlo para $IH_{23}(0)$

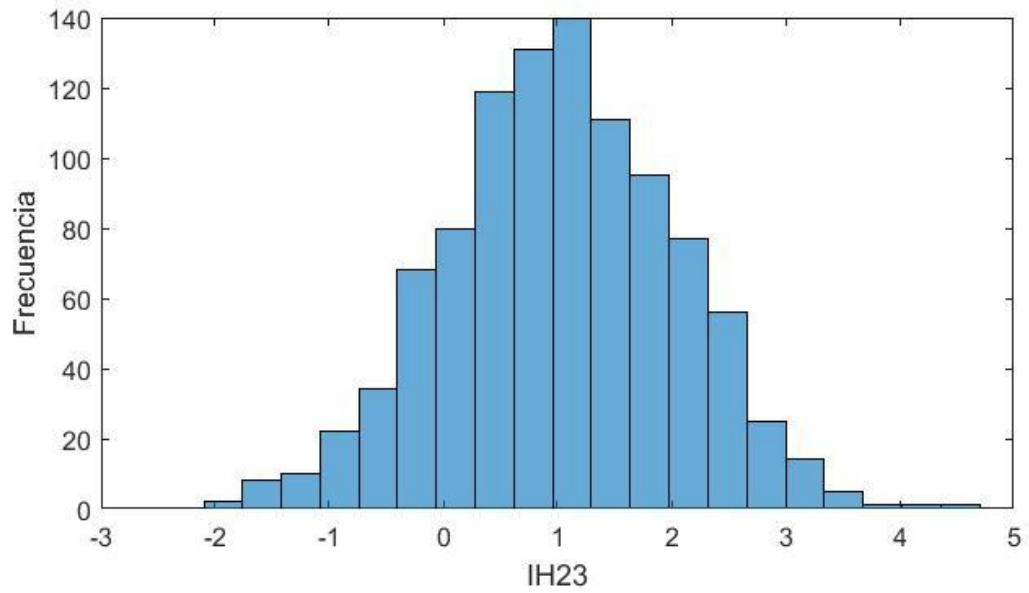


Figura 56. Simulación de Montecarlo para $IH_{31}(0)$

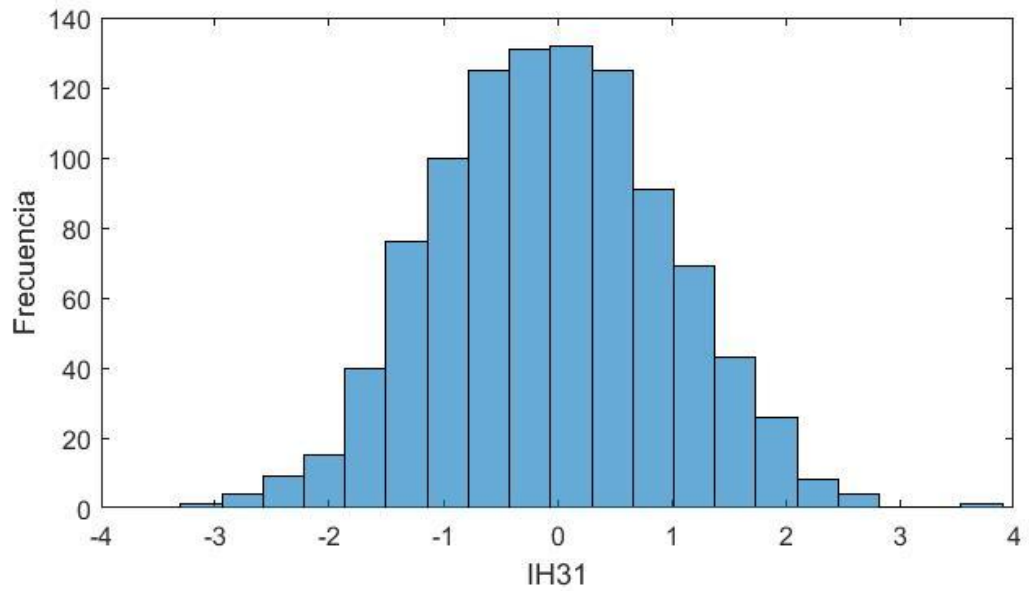


Figura 57. Simulación de Montecarlo para $R_{12}(0)$

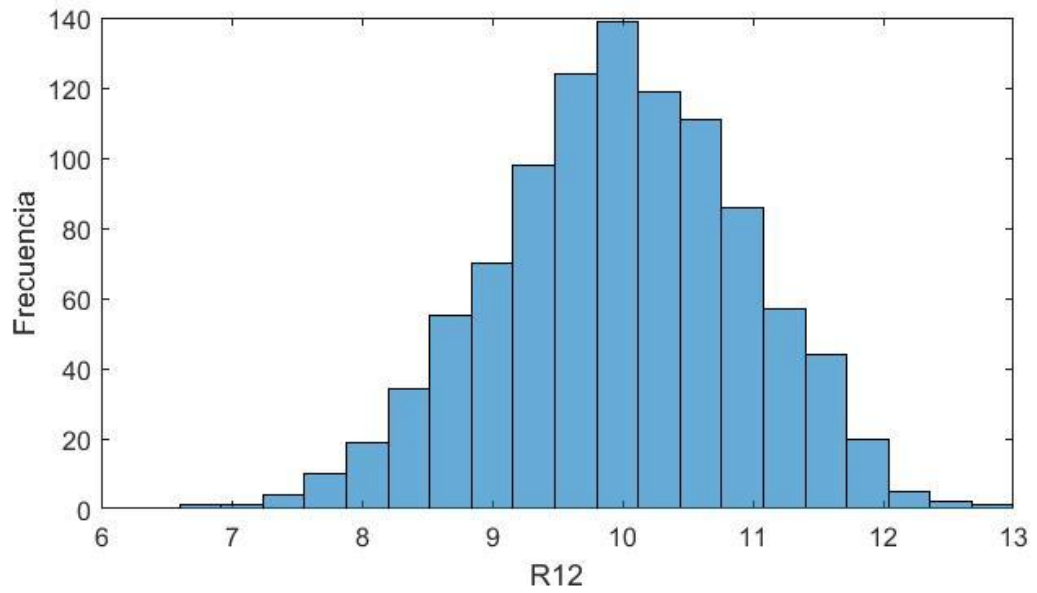


Figura 58. Simulación de Montecarlo para $R_{23}(0)$

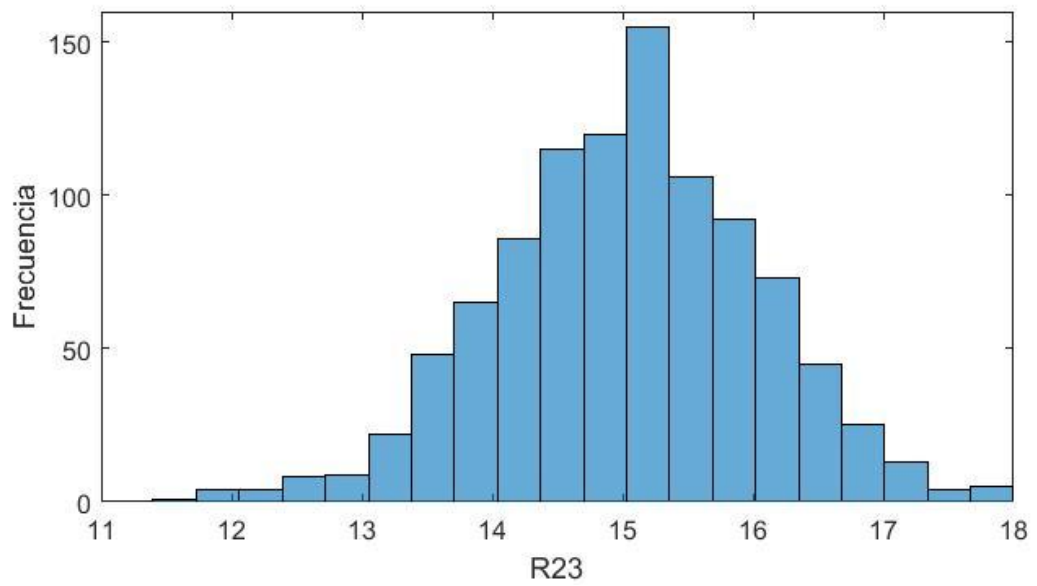


Figura 59. Simulación de Montecarlo para R_{31} (0)

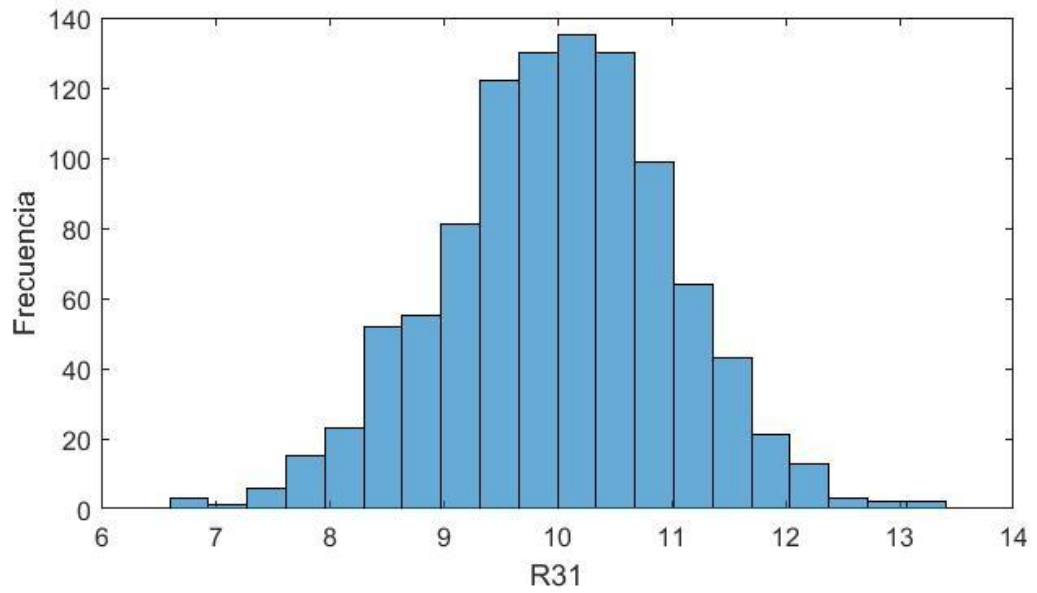


Figura 60. Simulación de Montecarlo para IH_{123} (0)

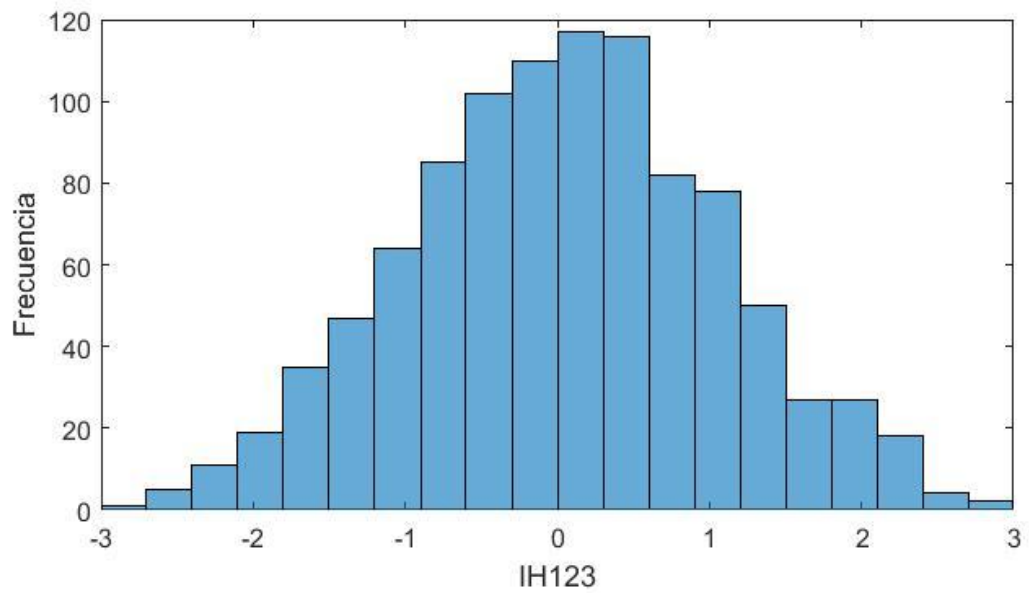


Figura 61. Simulación de Montecarlo para $IH_{231}(0)$

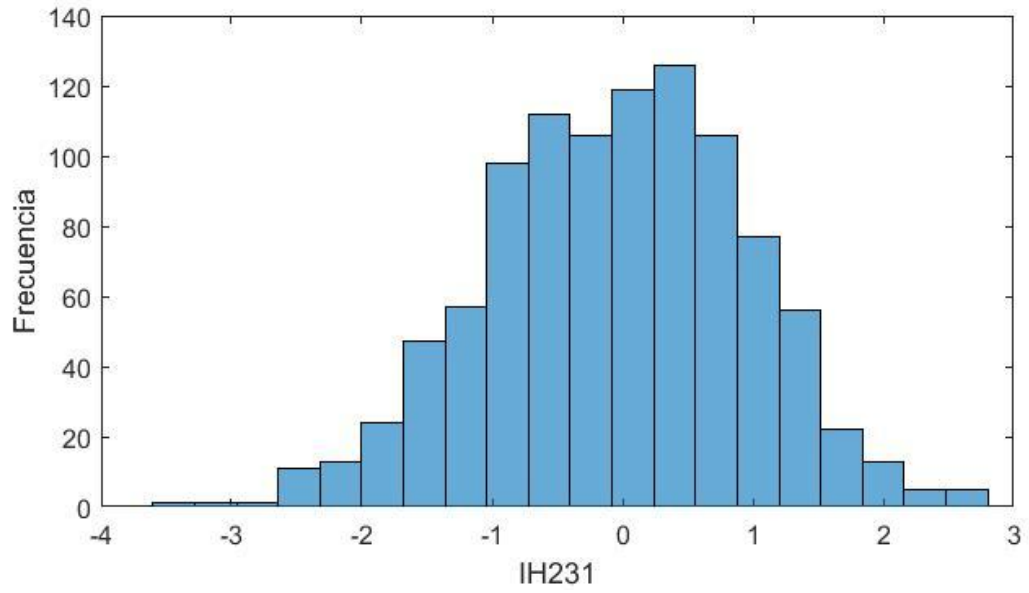


Figura 62. Simulación de Montecarlo para $IH_{312}(0)$

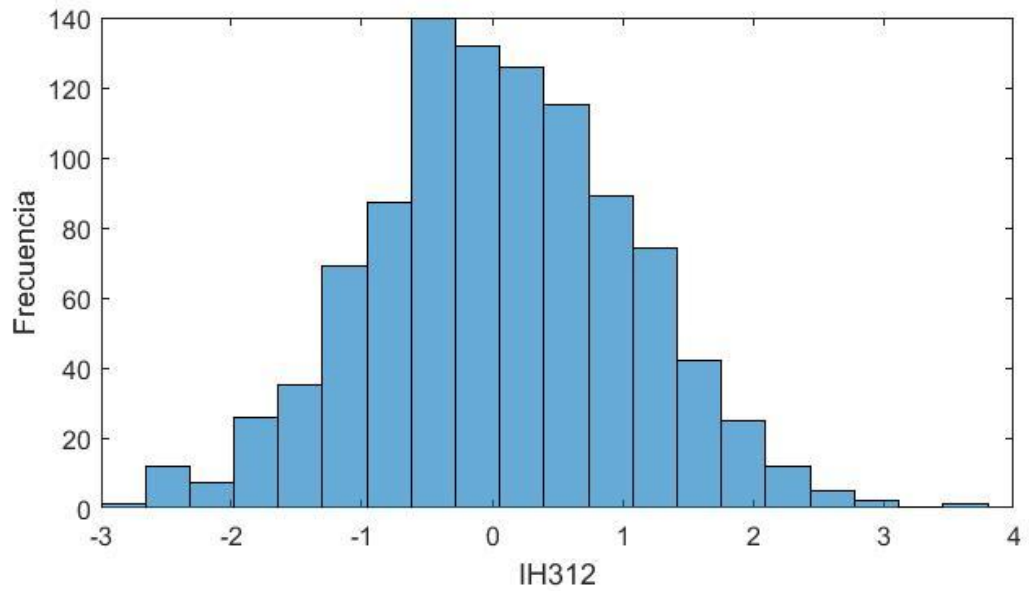


Figura 63. Simulación de Montecarlo para R_H (0)

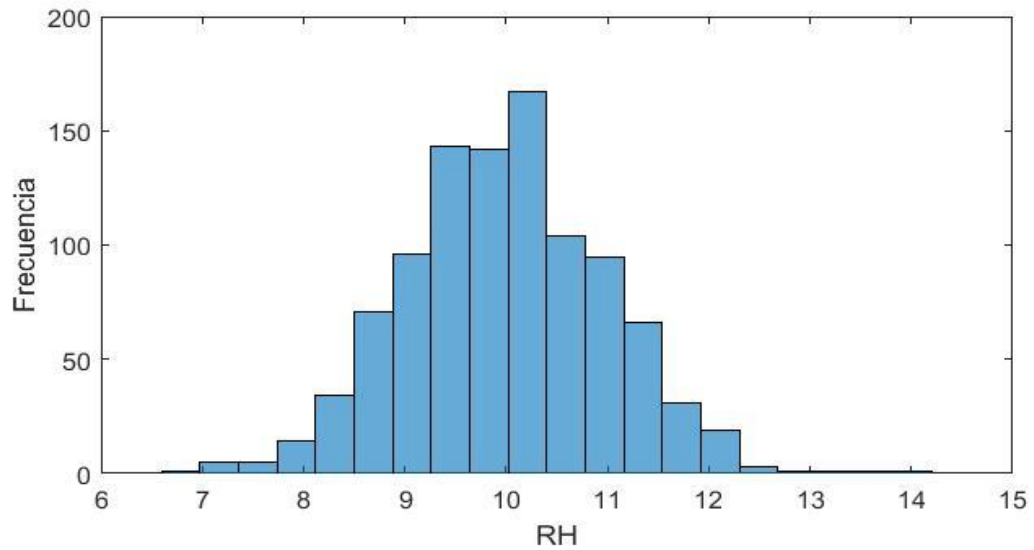


Tabla 18. Simulación montecarlo para condiciones iniciales

Condición	Media	Desviación	Valor para el modelo
SV	500,400	0,976	500
IV1	7,270	1,020	7
IV2	1,011	0,982	1
IV3	-0,036	0,998	0
SH	1074,950	0,960	1075
IH1	35,950	0,984	35
IH2	0,008	1,028	0
IH3	32,020	1,012	32
R1	9,974	0,991	10
R2	7,910	0,972	8
R3	9,962	0,973	10
IH12	0,912	1,080	1
IH23	0,945	0,985	1
IH31	0,020	1,020	0
R12	10,062	0,972	10
R23	14,924	0,990	15
R31	9,981	0,952	10
IH123	0,021	1,009	0
IH231	0,061	1,006	0
IH312	-0,029	0,974	0
RH	9,960	0,950	10

Los resultados, recopilados en la tabla 18, demuestran que las condiciones iniciales utilizadas son las indicadas para conseguir un modelo realista y que se acerque a los datos. Se debe anotar que estas pueden no ser las únicas condiciones apropiadas, pueden existir otros rangos para las condiciones iniciales que de igual manera permitan obtener una curva muy próxima a la información recopilada.

3.6 ANÁLISIS DEL MODELO

Previo a realizar un pronóstico acerca de la dinámica de la enfermedad para el próximo lustro, es útil analizar el comportamiento del virus a través del modelo ajustado y los datos que se han recolectado. Dicho análisis permite, entre otras cosas, conocer las fluctuaciones en la población de infectados, los cambios en la población susceptible y en la población recuperada, así como observar la interacción entre los tres serotipos predominantes en el AMB. De igual manera es importante estudiar la cantidad de casos graves y no graves que se han presentado, las reinfecciones y las fluctuaciones en la población del vector.

3.6.1 Análisis biológico de los parámetros ajustados. Un primer análisis consiste en determinar si los parámetros a los que se llegó tras el proceso de ajuste tienen sentido biológico. En el caso de las condiciones iniciales, todas representan cantidades de individuos, ya sea mosquitos o humanos, dicho esto, ninguno de los valores para las condiciones iniciales puede ser negativo, lo que se cumple a cabalidad y a su vez implica que en ningún tiempo t del modelo puede presentarse una población negativa, lo que evidentemente no tendría sentido biológico. En el caso de la tasa de infección para el vector, β_v , el valor conseguido es cercano a valores referidos por algunos autores [55] [56], y se traduce como la probabilidad de que un individuo perteneciente a la población del vector sea infectado al tener contacto con un humano.

Dado que es una probabilidad, este parámetro debe hallarse entre 0 y 1, específicamente se halló un valor de 0,2665 por lo que la probabilidad de contagio para el mosquito es de 26,65%.

La tasa de infección para humanos, β_H , describe la probabilidad de que un individuo susceptible que pertenece a la población huésped sea infectado con alguno de los tres serotipos del virus tras tener contacto con el vector, por tal razón debe hallarse entre 0 y 1, de lo contrario no tendría sentido a nivel biológico. en el caso particular del modelo 3, β_H es igual a 0,3281 o lo que es lo mismo, existe un 32,81% de probabilidad de contagio de dengue para un humano que sea picado por una hembra *Aedes*. Este resultado concuerda con lo expuesto por Supriatna et. Al [56] y James A. [55], en donde β_H es cercano a 0,4.

En cuanto a μ_V , el ajuste arrojó un resultado de 0,1093 un tanto alejado de lo propuesto en estudios previos [55] [56], sin embargo, se debe tener en cuenta que este factor representa la tasa de nacimiento y muerte del mosquito, lo cual es bastante complejo de medir y solo se puede tomar como una aproximación. Este parámetro indica la tasa a la que se renueva la población del vector, permitiendo que una nueva generación susceptible al DENV esté disponible en un tiempo poco menor a 10 días.

El valor para la tasa de natalidad y mortalidad en humanos μ_H , fue de 0,00329 lo que quiere decir que cada semana nacen y mueren alrededor de 303 personas, para un total de 15.757 durante un año, equivalente a decir que nacen 15 personas por cada mil habitantes, lo que es similar a los registros históricos y proyecciones del DANE [8], entidad según la cual en el AMB nacen en promedio 231 personas a la semana, para un total de 12.000 en el año (12 por cada mil habitantes).

El siguiente parámetro evaluado es la tasa de recuperación de la enfermedad γ . Se asumió que esta tasa era relativamente similar para cualquier tipo de infección por DENV, esto para simplificar el modelo y reducir el número de parámetros, de esta manera se evita una sobreparametrización, lo que ocurre cuando existen

demasiados parámetros y el modelo no presenta sensibilidad a algunos de ellos [57]. El valor ajustado fue de 0,1478 lo que sugiere que una persona que presenta una infección por dengue requiere de alrededor de 7 días para recuperarse, similar a lo descrito en estudios previos [9] [55].

Finalmente, el parámetro ϕ se interpreta como un cambio en la susceptibilidad de la población humana a contraer DENV en segundas o terceras infecciones. Para el caso del modelo el valor fue 0,6581 lo que conlleva a una reducción de 34,19% en la probabilidad de que un individuo previamente infectado y recuperado vuelva a adquirir la enfermedad. Modelos y estudios anteriores relatados concluyen que, en el caso del dengue, la inmunidad cruzada, es decir la inmunidad que se genera contra uno o más serotipos diferentes al serotipo infectante, puede conducir a una reducción de la susceptibilidad de alrededor del 20% [58]. En conclusión, los valores hallados para los parámetros y en general el modelo, se encuentran dentro de rangos con sentido biológico, y son sustentados por investigaciones previas en la epidemiología del dengue, así como por modelos y simulaciones anteriores.

3.6.2 Simulaciones 2005-2015. El análisis del modelo continúa con simulaciones para el periodo 2005-2015, en las que se examina el total de casos reportados por dengue, el número de casos correspondientes a dengue grave y no grave, los cambios en la población y la circulación de los tres serotipos del virus.

3.6.2.1 Total casos de Dengue y Dengue Grave 2005-2015. En la figura 65 se muestra como los casos de dengue grave siguen la misma tendencia que los casos de infecciones no graves, lo que señala una gran similitud con los reportes oficiales, donde se ha observado que las infecciones graves representan solo un porcentaje del total de eventos reportados y atribuidos al DENV [53]. De igual manera la figura 64 presenta el consolidado de casos totales reportados como dengue o dengue grave para los once años de simulación.

Figura 64. Total de casos de dengue según el modelo entre 2005 y 2016

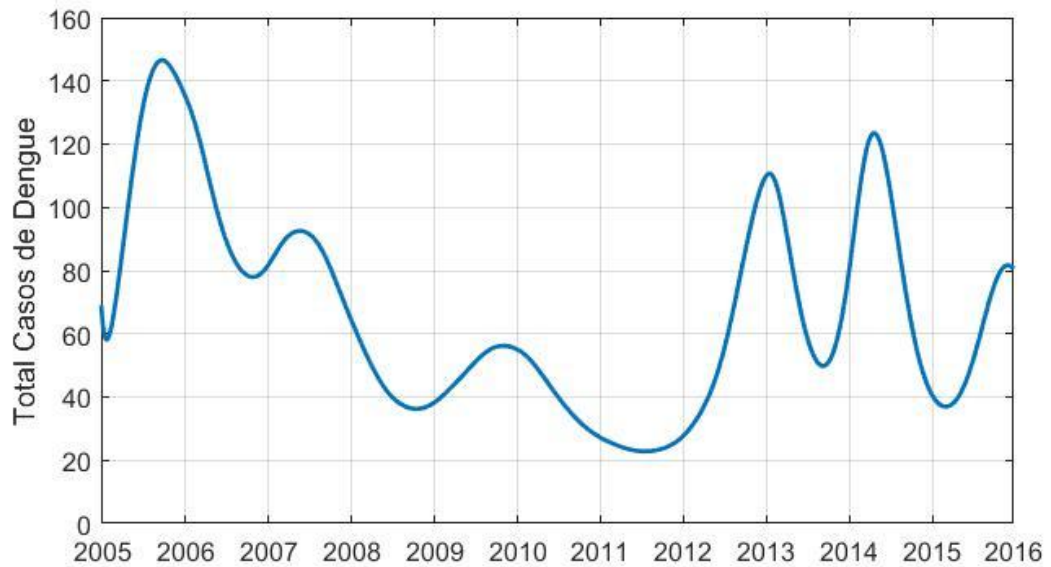


Figura 65. Total de casos de dengue grave y dengue no grave según el modelo entre 2005 y 2016

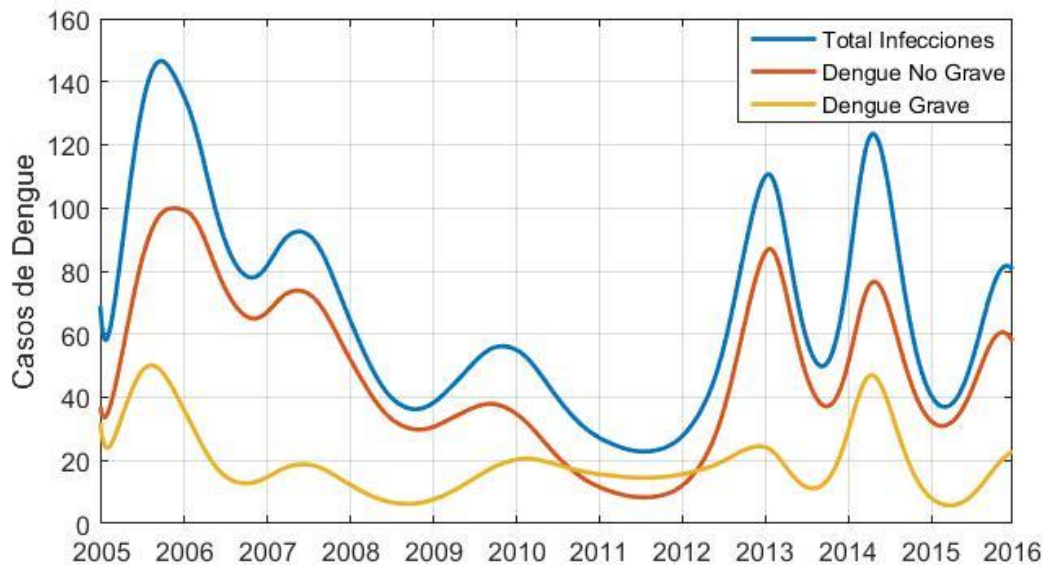


Tabla 19. Consolidado de casos de dengue para 2005-2015 según el modelo

	Modelo		Total Modelo	Total Reportados
	No Grave	Grave		
2005	3867	2085	5952	5697
2006	4098	999	5097	6953
2007	3546	875	4421	3536
2008	1902	414	2315	1535
2009	1836	725	2561	2591
2010	1177	965	2143	2156
2011	491	775	1266	500
2012	2070	1036	3106	2034
2013	2967	878	3845	6297
2014	3043	1623	4666	5112
2015	2347	611	2958	2319
Total	27343	10987	38329	38730

Para concluir, la tabla 19 resume el total de casos anual según las simulaciones del modelo. Se destaca la gran cercanía entre los datos de casos totales del modelo y los datos reales reportados al INS. De igual manera, el total de casos de dengue grave reportados entre los años 2005 y 2015 fue 8.520, mientras que el total de casos no graves durante el mismo periodo fue 30.210, valores muy próximos a los obtenidos con el modelo.

3.6.2.2 Dinámica de la población susceptible y recuperada. La población susceptible varía en función de las personas que estén infectadas y las que se recuperan. La figura 66 muestra periodos donde la señal cae más rápidamente, lo que coincide con picos epidémicos de dengue, en los años donde se registraron mayores cantidades de infecciones. De igual manera existen periodos donde la población susceptible aumenta respecto a años anteriores, lo que se debe a periodos endémicos, donde la enfermedad no se presenta en grandes cantidades de individuos, sino en grupos pequeños. Al realizar una simulación más extensa puede observarse que la población susceptible tiende a un valor y oscila alrededor de este en función de los picos epidémicos que se presenten.

En cuanto a la población recuperada (figura 67) se observa el fenómeno contrario que en la población susceptible, aumenta más rápidamente en periodos endémicos, justo después de los brotes de dengue. De igual manera tiende a un valor y oscila alrededor de este después de un tiempo.

Figura 66. Población susceptible según el modelo entre 2005 y 2016



3.6.2.3 Circulación de serotipos. Un fenómeno común en zonas endémicas de dengue es la circulación simultánea de serotipos, lo que ocurre cuando en un mismo momento se presentan infecciones asociadas a más de un serotipo del virus [39] [40], situación que ha sido detectada en Colombia [37] [39] [40] y en Santander [38].

Figura 67. Población recuperada según el modelo entre 2005 y 2016

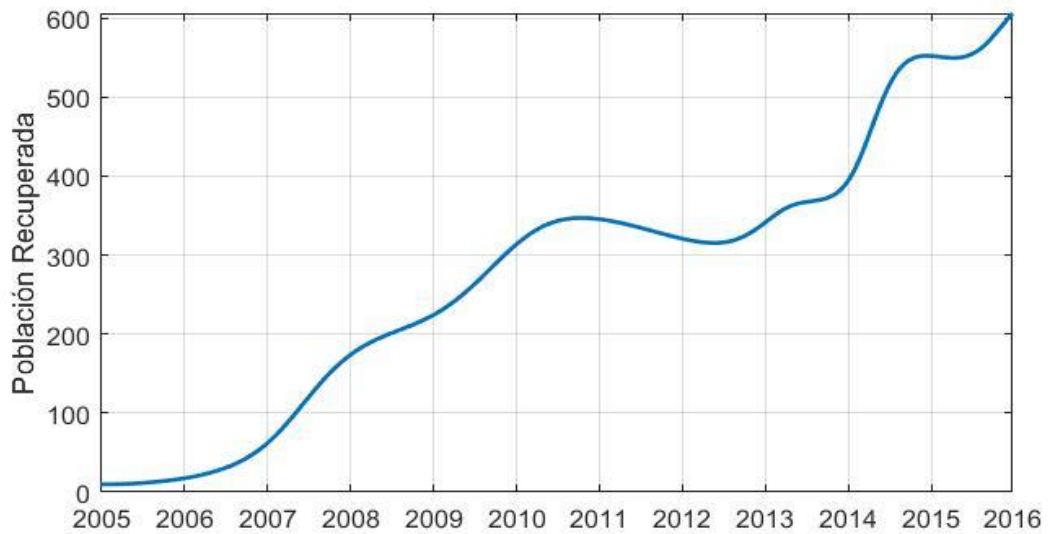
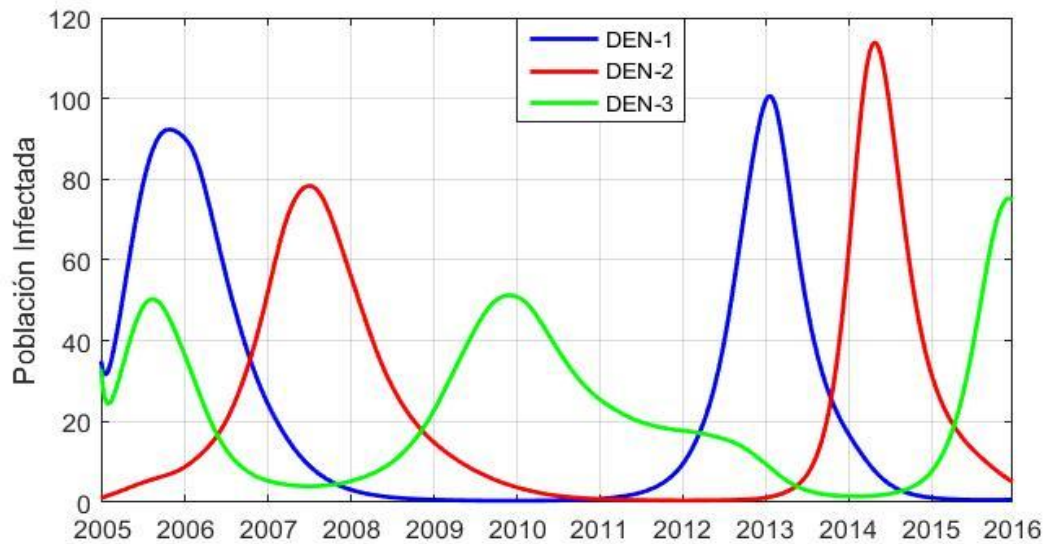


Figura 68. Circulación de serotipos según el modelo entre 2005 y 2016

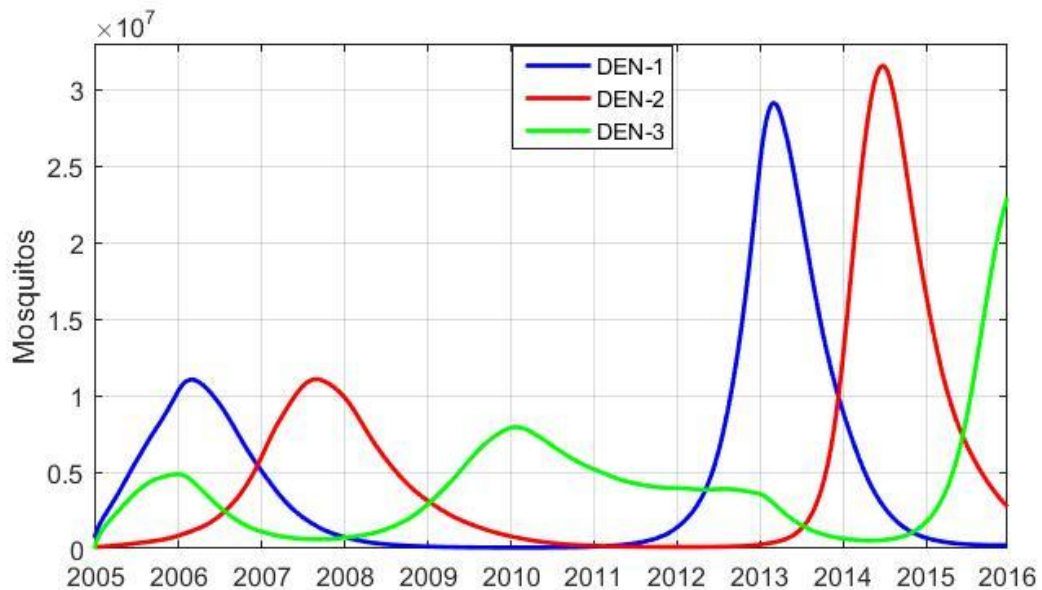


En la figura 68 se pueden notar episodios epidémicos de dengue donde se presenta la circulación simultánea de al menos 2 serotipos. Por ejemplo, entre 2005 y 2007 ocurrieron infecciones causadas por los tres serotipos del virus, algo similar a lo reportado por Ocazonez, et. al. [38], donde en el 2007 se lograron

identificar casos de dengue debido a tres serotipos en el departamento de Santander y el AMB. Este aspecto le da aun mayor validez al modelo, ya que representa de manera más realista la dinámica de la enfermedad en el área geográfica de interés y más aún, la relación entre serotipos.

3.6.2.4 Población del vector. Es muy complejo lograr un estudio acerca del comportamiento de la población del vector, por lo que a través de simulaciones se puede tener una idea de las variaciones en cuanto al mosquito se refiere. El número de mosquitos *Aedes aegypti* infectados por cada uno de los serotipos del virus se describe a continuación (figura 69), se debe tener en cuenta que la población varía dependiendo la época del año y si se presentan fenómenos de El Niño o de La Niña. Se destaca que los picos en el número de vectores infectados por cada tipo de dengue coinciden con los periodos epidémicos producidos por el mismo serotipo del virus.

Figura 69. Población del vector según el modelo entre 2005 y 2015



3.6.3 Punto de equilibrio libre de enfermedad (DFE). Un punto de equilibrio libre de infección del modelo (DFE) se presenta cuando no existen infecciones en la población [44] [46], es decir:

$$I_{Vi} = I_{Hi} = 0 \quad (3.3)$$

A partir del sistema que describe al modelo (ver sistema 2.3) se tiene que:

$$\begin{aligned} \frac{dS_V}{dt} &= \mu_V N_V - \mu_V S_V \\ \frac{dS_H}{dt} &= \mu_H N_H - \mu_H S_H \end{aligned} \quad (3.4)$$

Las demás ecuaciones y variables quedan igualadas a cero, por lo que toda la población, tanto de mosquitos como de humanos, sería susceptible. Finalmente, el punto de equilibrio estaría dado por la expresión 3.5, este punto permitirá hallar la Tasa Básica de Reproducción (R0).

$$DFE = (S_V = N_V, S_H = N_H, I_V = 0, I_H = 0, R = 0) \quad (3.5)$$

3.6.4 Tasa Básica de Reproducción. Un parámetro muy útil para comprender mejor la dinámica de las enfermedades infecciosas es la Tasa Básica de Reproducción (R0). Este número representa el total de casos secundarios que un único caso de infección puede producir en una población completamente susceptible [42]. Otros autores lo definen como una medida de la gravedad de la epidemia, para valores elevados de R0 (mayores que 1) la enfermedad es difícil de controlar, mientras que para valores bajos (menores que 1) la enfermedad desaparece después de un tiempo [43]. Esta Tasa depende de diversos factores como la duración de la infección, el número de individuos susceptibles y la probabilidad de infección [42].

El procedimiento para determinar R_0 consiste en calcular la matriz Jacobiana del modelo, que se define como:

$$\nabla F(x) = \begin{bmatrix} \frac{\delta f_1(x)}{\delta x_1} & \cdots & \frac{\delta f_1(x)}{\delta x_n} \\ \vdots & \cdots & \vdots \\ \frac{\delta f_n(x)}{\delta x_1} & \cdots & \frac{\delta f_n(x)}{\delta x_n} \end{bmatrix} \quad (3.6)$$

Es decir, es la matriz compuesta por las derivadas parciales de cada ecuación del modelo respecto a cada variable [45] [47]. En este caso, el sistema genera un Jacobiano de 21x21. Una vez se obtiene el Jacobiano, se evalúa en el punto de equilibrio y se hallan sus valores propios. El valor de R_0 corresponderá al valor propio dominante [45] [47]. Para el caso del modelo corresponde a la ecuación 3.7.

$$R_0 = (\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{\beta_H * \beta_V}{(\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} = 2.301 \quad (3.7)$$

En este caso, N_H y N_V representan la proporción de la población de humanos y mosquitos susceptible, que en este caso es el 100% (recordando que no hay infecciones y toda la población es susceptible).

Se observa que R_0 depende únicamente de la probabilidad de contagio para humanos y vectores, del tiempo que dura la infección y de la tasa de natalidad-mortalidad de las poblaciones involucradas. De igual manera se cumple que el número básico de reproducción es mayor que 1, lo que era de esperarse ya que el dengue presenta comportamiento endemo-epidémico en el AMB con picos cada 2 o 3 años.

Otra interpretación para dicho parámetro es que cada individuo infectado (mosquito o vector) puede infectar a 2,301 individuos más, lo que causa que la

enfermedad se mantenga en el tiempo y se comporte de manera endémica, en otras palabras, siempre existirán casos de dengue.

3.6.5 Equilibrio endémico. El equilibrio endémico se presenta cuando la enfermedad no puede erradicarse totalmente y permanece en la población causando algunas nuevas infecciones [48]. Para este caso, nuevamente se igualan todas las ecuaciones a cero y se resuelve el sistema de manera simultánea para hallar los valores de S_V , S_H , I_V , I_H y R [48].

3.6.6 Estabilidad. Un análisis de estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo permite conocer otras características de la enfermedad, como posibles re-invasiones del virus o confirmar comportamientos endémicos. Según Lyapunov, un punto de equilibrio se denomina estable si todas las soluciones del sistema que inicien en dicho punto se mantienen cerca del equilibrio [49]. Para esto se vuelve a recurrir a la matriz Jacobiana, evaluada en los puntos de equilibrio. Dicho de otro modo, el punto de equilibrio es estable si todos los valores propios del Jacobiano evaluados en el punto tienen parte real negativa [48] [49].

Otra manera de evaluar la estabilidad de los puntos de equilibrio es a partir de R_0 , según Margiotta et. al. [50], si R_0 es menor que 1, el punto de equilibrio libre de enfermedad es asintóticamente estable. En caso de que R_0 sea mayor que 1, el DFE es inestable y el punto de equilibrio endémico (EE) es asintóticamente estable. En el caso del modelo para dengue $R_0 > 1$, lo que implica que la enfermedad persiste en el tiempo, que representa la situación real en el AMB, por consiguiente, se confirma la validez del modelo. La demostración para esta afirmación se basa en la matriz de siguiente generación, que es una técnica empleada en epidemiología para hallar el valor de R_0 .

“La matriz de siguiente generación se define como la matriz cuadrada G en la cual cada elemento g_{ij} representa el número de infecciones secundarias esperadas de

tipo i causadas por un único individuo infectado de tipo j ” [45]. Hefferman et al. [51], define la matriz G como:

$$G = F * V^{-1}$$

$$F = \frac{\partial F_i(x_0)}{\partial x_j} \quad y \quad V = \frac{\partial V_i(x_0)}{\partial x_j} \quad (3.8)$$

F_i , corresponde a las nuevas infecciones mientras que V_i corresponde a la salida de individuos de cualquier compartimiento de infectados (tanto humano como vector). En el caso del modelo para dengue propuesto se tiene que:

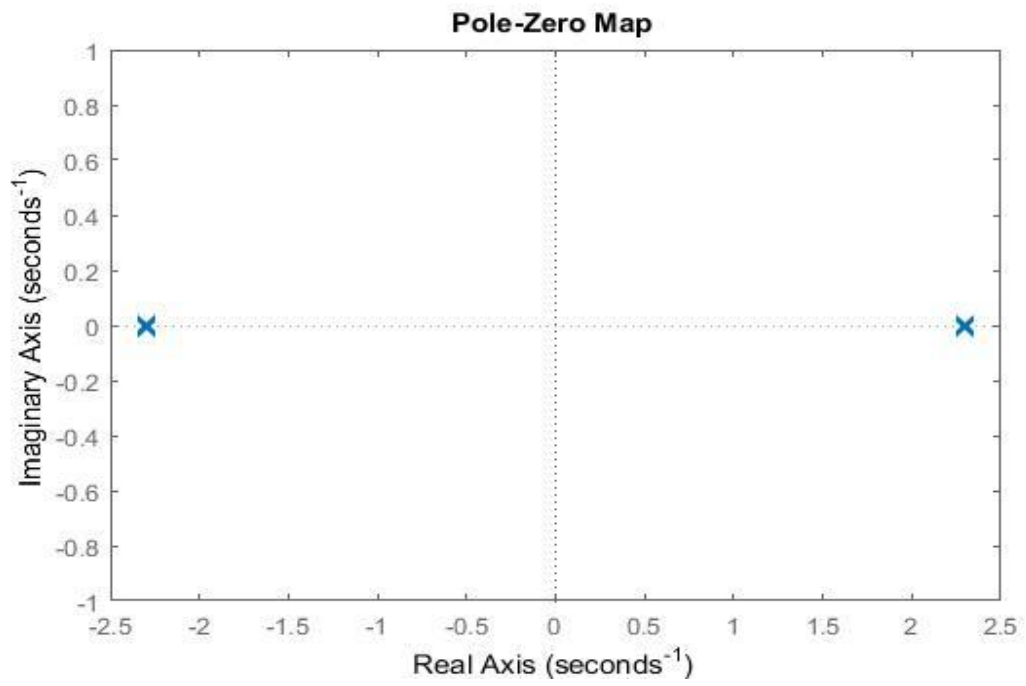
$$F_i = \begin{bmatrix} \beta_V * S_V * (I_{H1} + I_{H31} + I_{H231})/N_H \\ \beta_V * S_V * (I_{H2} + I_{H12} + I_{H312})/N_H \\ \beta_V * S_V * (I_{H3} + I_{H23} + I_{H123})/N_H \\ \beta_H * S_H * I_{V1}/N_H \\ \beta_H * S_H * I_{V2}/N_H \\ \beta_H * S_H * I_{V3}/N_H \\ \varphi * \beta_H * R_1 * I_{V2}/N_H \\ \varphi * \beta_H * R_2 * I_{V3}/N_H \\ \varphi * \beta_H * R_3 * I_{V1}/N_H \\ \varphi * \beta_H * R_{12} * I_{V3}/N_H \\ \varphi * \beta_H * R_{23} * I_{V1}/N_H \\ \varphi * \beta_H * R_{31} * I_{V2}/N_H \end{bmatrix} \quad (3.9)$$

$$V_i = \begin{bmatrix} -\mu_V * I_{V1} \\ -\mu_V * I_{V2} \\ -\mu_V * I_{V3} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H1} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H2} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H3} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H12} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H23} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H31} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H123} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H231} \\ -(\mu_H + \gamma) * I_{H312} \end{bmatrix} \quad (3.10)$$

Finalmente, se calcula la matriz de siguiente generación y obtienen sus valores propios (expresión 3.11). El eigenvalor dominante corresponde a R_0 y se observa que algunos valores propios son positivos, por lo que se demuestra, según el criterio de Lyapunov, que el punto de equilibrio libre de la enfermedad es inestable y el punto de equilibrio endémico es asintóticamente estable, en otras palabras, el dengue según este modelo, persistirá en el tiempo. Se señala la posición de los valores propios, algunos de ellos en la parte positiva del eje real (ver figura 70), confirmando que los puntos de equilibrio del modelo son inestables bajo los postulados de Lyapunov.

$$\text{Eigen}(G) = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ (\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{\beta_H * \beta_V}{(\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} \\ (\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{\beta_H * \beta_V}{(\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} \\ (\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{\beta_H * \beta_V}{(\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} \\ -(\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{\beta_H * \beta_V}{(\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} \\ -(\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{\beta_H * \beta_V}{(\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} \\ -(\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{\beta_H * \beta_V}{(\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} \end{bmatrix} \quad (3.11)$$

Figura 70. Raíces del Jacobiano del sistema.



4. PRONÓSTICOS DEL DENGUE PARA EL AMB 2016-2020

4.1 CONSIDERACIONES PREVIAS

En los capítulos previos del presente documento se ha relatado la metodología seguida con el propósito de construir un modelo y posterior simulación epidemiológica para el dengue en el AMB. De igual manera, se ha comprobado su validez a través de una serie de medidas y experimentos donde se pone a prueba el grado de ajuste del modelo a los datos experimentales, su grado de error y la confiabilidad en cuanto a las simulaciones que se realicen. En este capítulo los esfuerzos se concentrarán en pronosticar, a partir de la simulación del modelo, lo que ocurrirá con la dinámica de la enfermedad en el AMB durante los próximos años, específicamente durante el periodo 2016-2020. Para lograr pronósticos útiles y adecuados es necesario realizar algunas consideraciones. En primer lugar, Se asume un incremento de la población menor al 1%, basado en estadísticas del DANE exhibidas en la tabla 20 [1]. Al igual que para hallar el modelo y sus parámetros, se emplea el promedio de la población para los 5 años, para que de esta manera sea constante y se cumpla una de las limitantes del modelo.

Tabla 20. Pronostico para población del AMB 2016-2020

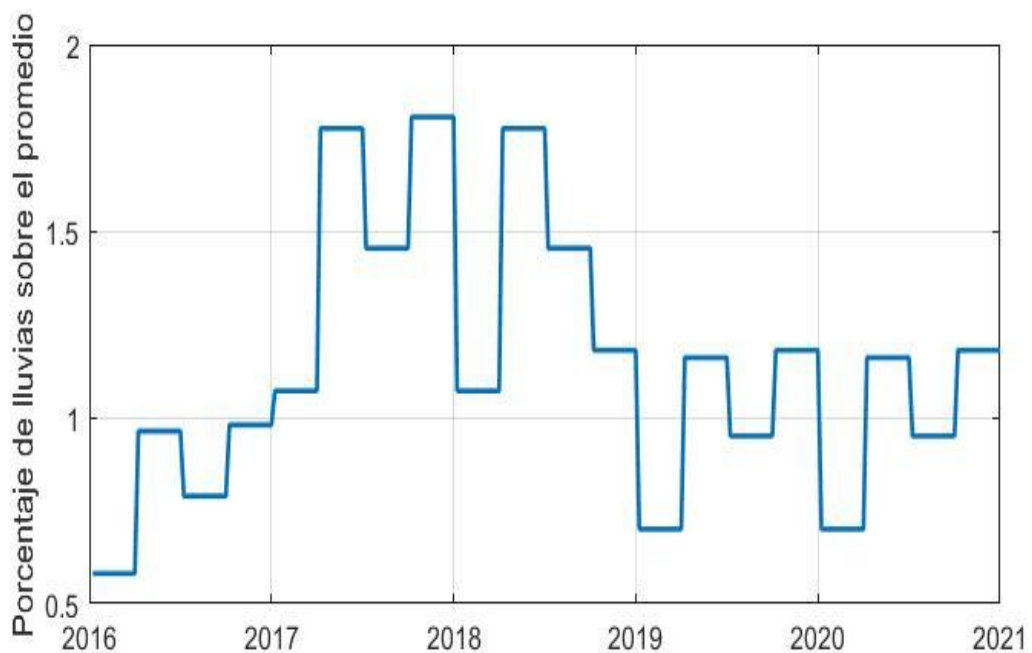
Año	Población total AMB
2016	1.132.367
2017	1.141.694
2018	1.151.008
2019	1.160.272
2020	1.169.484
N_h	1.150.965

Asimismo, es crucial definir la función de cambios climáticos para los próximos años, basada en la tabla 6 y en los pronósticos de IDEAM. Según [21] y [22] para el año 2016 se espera un evento de fase cálida del patrón climático del pacifico ecuatorial (El Niño-Oscilación del Sur), lo que traerá consigo una disminución en la

magnitud de las lluvias. De igual manera existe una probabilidad entre el 55% y el 76% de que ocurra el fenómeno inverso, evento de fase fría del patrón climático del pacífico ecuatorial (La Niña) [23] [25] generando aumento en los niveles de precipitaciones.

Estos sucesos climáticos influyen de manera significativa en la intensidad de las lluvias y según Díaz-Quijano, et. al. [24] se ha encontrado una estrecha relación entre la pluviosidad y el incremento de casos febriles sospechosos de dengue, que podría explicarse por un aumento en la densidad de población de mosquitos *Aedes aegypti*, con altas probabilidades de provocar periodos epidémicos. Se define la función de cambios climáticos (figura 71) para los próximos 5 años (2016-2020) teniendo en cuenta la presencia de por lo menos un fenómeno de El Niño y al menos un evento La Niña que según el IDEAM se presentará a partir del 2017 [25].

Figura 71. Función de cambios en las lluvias para 2016-2020



Fuente: IDEAM

Se asume también un valor inicial para cada compartimiento, de tal manera que se puedan observar todos los casos de la enfermedad desde el tiempo cero, que en este caso corresponde a la primera semana epidemiológica del año 2016. Este valor corresponde a la cantidad de individuos en cada compartimiento es la semana 52 del año 2015. Los demás parámetros y condiciones iniciales tienen el mismo valor que ya se empleó para el ajuste del modelo.

4.2 ESCENARIO SIN MEDIDAS DE CONTROL

En este escenario se plantea un desarrollo y expansión del dengue sin ningún tipo de control dirigido hacia la población del mosquito o hacia la población de humanos. Es la hipótesis más probable para los próximos 5 años, debido a que las vacunas aún se encuentran en fase III de evaluación [19] y la estrategia de las ovillantas requiere campañas para instruir a la población en este tipo de trampas [20].

Figura 72. Simulación del modelo entre 2005 y 2021

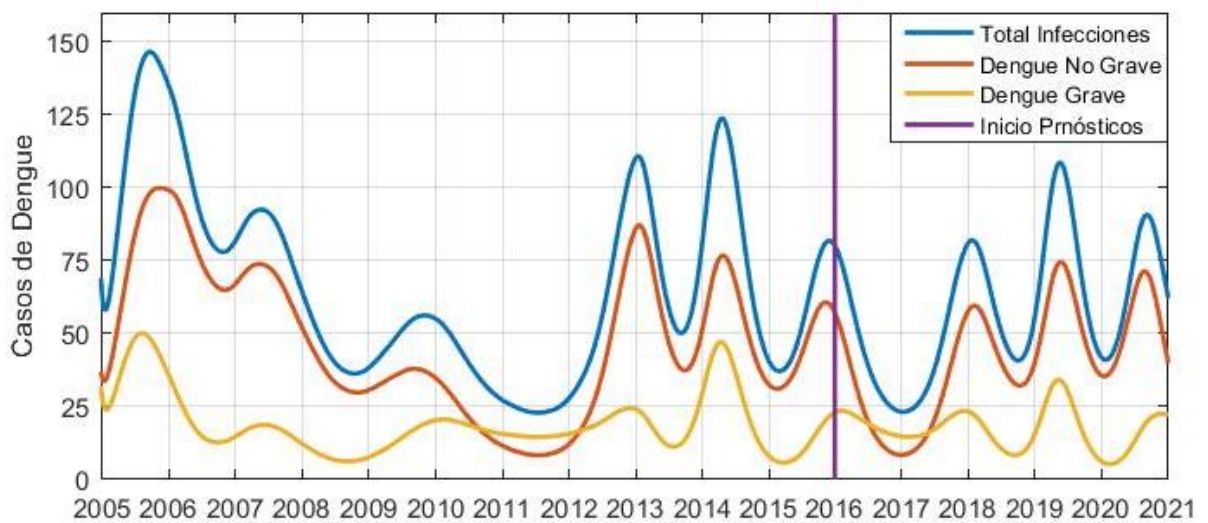
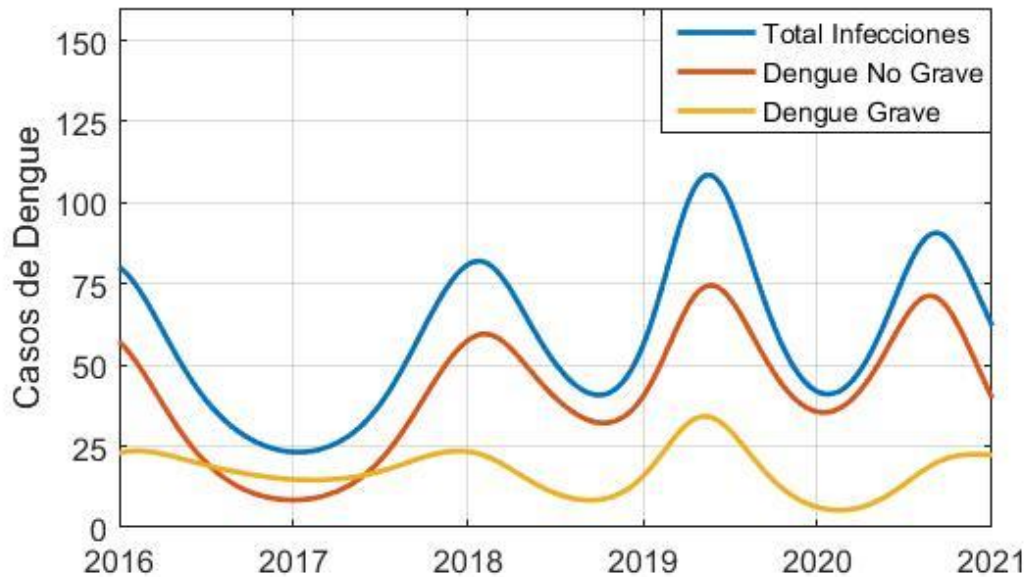


Figura 73. Casos de dengue pronosticados para 2016-2021



La simulación se inicia en 2005 y prosigue hasta el año 2021. Las figuras 72 y 73 exponen el resultado de la simulación durante los 16 años, dando particular relevancia a lo que ocurre en los próximos 5 años dentro del AMB.

Para tener un panorama más completo se establece el número de casos pronosticados anualmente, resumidos en la tabla 21.

Tabla 21. Pronostico para casos de dengue reportados en el AMB 2016-2020

	No grave	Grave	Total
2016	1332	1009	2341
2017	1334	946	2281
2018	2285	720	3005
2019	2932	1151	4083
2020	2821	731	3552
Total	10705	4557	15262

Igualmente es útil calcular el costo de la epidemia, para ello se tienen en cuenta diversos factores: los costos médicos directos e indirectos debido a los casos de dengue, de igual manera otros costos indirectos asociados, los costos de prevención en promedio por caso y el costo por pérdida de productividad. Si bien no son los únicos costos, si representan la porción más relevante. En la tabla 22 se muestra cada uno de estos valores ajustados a dólares estadounidenses de 2016. La tabla 23 resume los costos totales causados por una epidemia de dengue entre 2016 y 2020 sin ninguna medida de control.

Tabla 22. Costos por caso de dengue*

	No grave	Grave
Costos médicos directos	\$ 162	\$ 940
Costos no médicos directos	\$ 28	\$ 41
Costos indirectos	\$ 170	\$ 206
Costos de prevención promedio por caso	\$ 17	\$ 17
Pérdida productividad (8 días promedio)	\$ 92	\$ 92
Total	\$ 469	\$ 1.296

*Datos de [26] [28] [41]. Salario mínimo tomado de [27]. Datos en USD de 2016

Tabla 23. Costo total pronosticado por infecciones de dengue en el AMB 2016-2020*

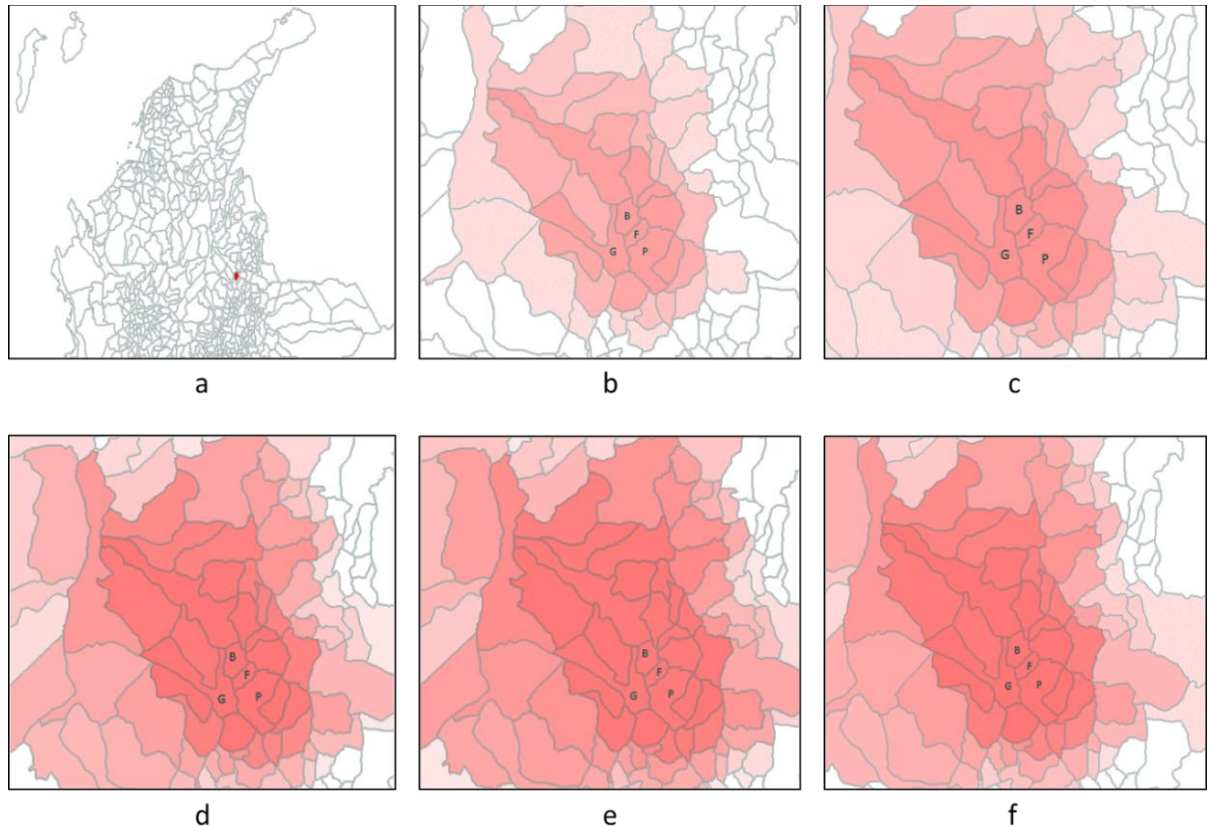
Año	Costos por dengue no grave	Costos por dengue grave	Total
2016	\$ 624.345	\$ 1.307.338	\$ 1.931.683
2017	\$ 625.282	\$ 1.225.711	\$ 1.850.993
2018	\$ 1.071.042	\$ 932.888	\$ 2.003.929
2019	\$ 1.374.308	\$ 1.491.324	\$ 2.865.633
2020	\$ 1.322.279	\$ 947.140	\$ 2.269.419
Total	\$ 5.017.256	\$ 5.904.401	\$ 10.921.657

*Todos los datos en USD de 2016

En conclusión, no implementar estrategias de control para la población del vector ni para la del huésped puede ocasionar un gasto público de al menos 10.9 millones de USD, lo que equivale a alrededor de 33 mil millones COP por causa

de eventos notificados como dengue en el AMB, durante el periodo comprendido entre el año 2016 y el año 2020.

Figura 74. Simulación escenario sin control en STEM



a) inicio del brote epidémico en la ciudad de Bucaramanga. b) estado del brote 2016. c) estado del brote 2017. d) estado del brote 2018. e) estado del brote 2019. f) estado del brote 2020. Se observa interacción entre las cuatro ciudades del AMB (B: Bucaramanga, F: Floridablanca, G: Girón, P: Piedecuesta). De igual manera se da una expansión del brote hacia los demás municipios de Santander y hacia regiones de los departamentos aledaños (Antioquia, Bolívar, Cesar, Norte de Santander y Boyacá).

Por último, STEM facilita una visión geográfica de la dinámica de la enfermedad (figura 74), esto puede ser útil si se desea conocer cómo se expande el dengue a

través de las zonas del AMB y que repercusiones regionales tiene el inicio de un brote en Bucaramanga. A pesar de que no es posible ver el movimiento del virus dentro de una ciudad, si es posible observar la evolución entre las ciudades que conforman el Área Metropolitana y como se verán afectadas las regiones aledañas dentro del departamento de Santander, e incluso, como podría propagarse el brote hacia otros departamentos y zonas de Colombia.

Con los parámetros ajustados es posible crear un nuevo escenario en STEM, con el fin de simular el efecto geográfico de un brote de dengue cuyo caso índice se presenta en la ciudad de Bucaramanga. Esta ciudad se halla muy cerca de las demás ciudades del AMB, así como también de otras pequeñas poblaciones, por lo que el brote se expande hacia estas regiones, incluso hacia otros departamentos que limitan con Santander.

4.3 ESCENARIO CON CONTROL DEL VECTOR POR OVILLANTAS

A raíz de la deficiencia en las estrategias de control del mosquito *Aedes* se ha planteado el uso de trampas que propicien un hábitat confortable para que el vector se reproduzca, tal es el caso de las ovillantas de bajo costo, que no son más que neumáticos adaptados como trampa para que la hembra deposite sus huevos, reproduciendo sus condiciones preferidas para ovoposición. Una vez suceda esto y antes de que el mosquito se encuentre en la etapa de pupa (5 a 6 días después), se realiza una limpieza de la ovillanta, lo que evita que una nueva generación del vector entre a hacer parte de la dinámica del dengue. En Guatemala se realizó un estudio acerca del impacto de estas trampas en comunidades durante 10 meses [20], donde el dengue presenta comportamiento endemo-epidémico (al igual que en Colombia). La investigación concluyó que el promedio semanal de huevos del vector hallados en las ovillantas es mayor que el promedio de huevos hallados en las trampas convencionales, por lo que se comprueba que el vector prefiere estas trampas ecológicas y de bajo costo para

su ovoposición. De igual manera se concluyó que esta estrategia posibilita la reducción de la población de mosquitos adultos hasta en un 70% [20].

Se demostró además que con dos ovillantas de bajo costo es posible lograr una reducción de más de 50% en la población del vector en un área de cuatro mil metros cuadrados (4000 m²) [20] [29] [30]. A estos resultados se suma el atractivo de que no se requieren químicos o elementos que puedan poner en riesgo la salud de la población humana o el medio ambiente, al igual que su costo que no supera los US\$ 4.00. Para evaluar la estrategia de las ovillantas en el AMB se deben tener en cuenta los objetivos de la implementación de dicha estrategia:

- Reducir el número de casos de Dengue y Dengue Grave a la mitad.
- Disminuir el impacto de brotes epidémicos en un lapso de tiempo corto (3 años como máximo)
- Limitar la cantidad de recursos empleados durante la campaña

El costo de la estrategia está dado por la expresión 4.1.

$$KT_i = K_D * DNG_i + K_{DG} * DG_i + \omega * N_{OV} \quad (4.1)$$

Donde KT_i Equivale al costo total en el año i -ésimo, K_D corresponde al costo promedio por cada caso de dengue no grave, K_{DG} corresponde al costo promedio por cada caso de dengue grave, ω corresponde al costo por cada ovillanta instalada, DNG_i corresponde al total de casos de Dengue no Grave en el año i -ésimo. DG_i corresponde al total de casos de Dengue Grave en el año i -ésimo y N_{OV} corresponde al número total de ovillantas instaladas.

Un nuevo ajuste debe realizarse teniendo en cuenta el modelo hallado y ajustado previamente, así como las predicciones realizadas para los siguientes 5 años. De igual manera, el efecto de las ovillantas es una reducción en la densidad de población del vector, por lo que el modelo permanecería igual, a excepción de la primera ecuación:

$$\frac{dS_V}{dt} = F_{OV}\delta(t)\mu_V N_V - \frac{\beta_V S_V I_H}{N_H} - \mu_V S_V \quad (4.2)$$

$$I_H = I_{H1} + I_{H2} + I_{H3} + I_{H12} + I_{H23} + I_{H31} + I_{H123} + I_{H231} + I_{H312}$$

Dónde el factor F_{OV} corresponde al efecto de la instalación de las ovillantas sobre la población de mosquitos. Este Factor es el único que se debe ajustar, ya que los demás parámetros se mantienen constantes.

Se obtiene un valor de 0,446 para el parámetro F_{OV} , lo que quiere decir que es necesario afectar en ese factor la densidad de mosquitos para lograr reducir en un 50% el número de casos. Teniendo en cuenta además el área total del AMB (285 km²) y que cada ovillanta permite disminuir en un 70% la población del mosquito en un área de 4.000 metros cuadrados [20], se puede calcular el Número de ovillantas necesarias:

$$Nov = \frac{AreaAMB}{4000} * \frac{FOV}{0.7} \quad (4.3)$$

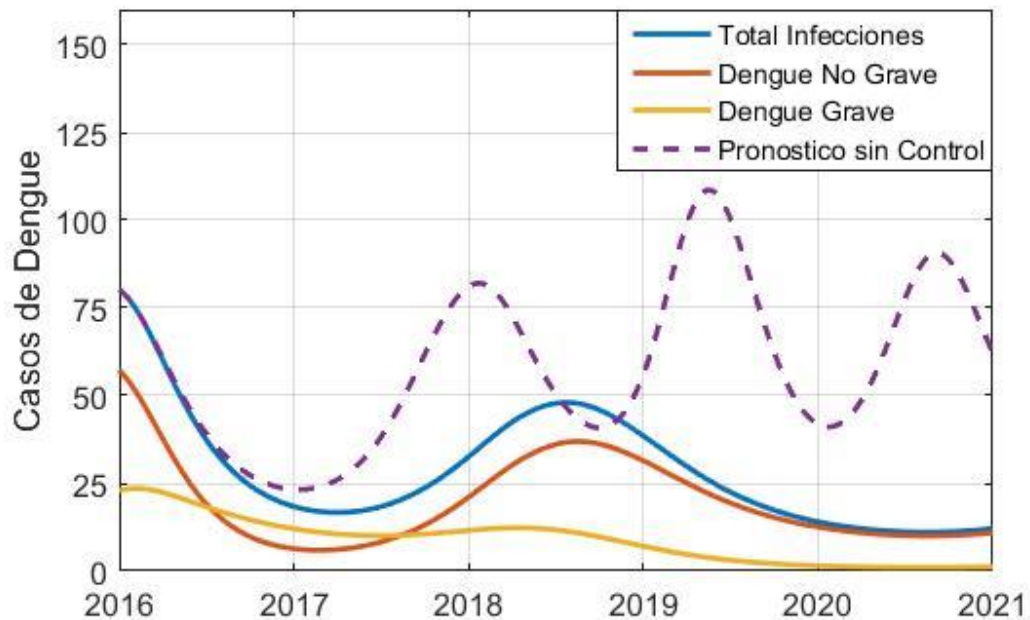
Se argumenta que para cubrir la totalidad del AMB y lograr la reducción de por lo menos 50% en el número total de casos de dengue se requieren 45.396 trampas de tipo ovillanta, que afectaran en un factor de 0,446 la densidad de población del mosquito *Aedes* en toda el AMB.

Debido a que la consecuencia de las ovillantas es un impacto en la población del mosquito, se requiere recalcular R_0 . En este caso la proporción de población del vector no será N_V , sino $F_{OV} * N_V$, por tanto, la nueva tasa básica de reproducción es:

$$\tilde{R}_0 = (\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{FOV * \beta_H * \beta_V}{(\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} = 1.536 \quad (4.4)$$

Esta nueva tasa básica de reproducción continúa siendo mayor que 1, causando que la enfermedad no se extinga con la estrategia, tal como se puede ver en la figura 75.

Figura 75. Simulación del modelo con control del vector por ovillantas



Sin embargo, la implementación de la estrategia tiene un efecto notable desde el primer año en la reducción de los casos totales de dengue y dengue grave, generando un impacto positivo en la calidad de vida de la población del AMB.

Mientras que en un escenario sin control del vector se presentaron 15.262 casos, en este escenario con la implementación de las ovillantas se presentaron 7.446 casos, una reducción del 51% en eventos notificados como Dengue o Dengue Grave, cumpliendo con el primer objetivo (tabla 24). Esto se debe a que cada individuo infectado probablemente infectará a solo 1,536 individuos más, en vez de 2,301 como ocurría en el escenario sin control.

Tabla 24. Pronóstico para casos de dengue 2016-2020 con estrategia de control por ovillantas

AÑO	CASOS DE DENGUE NO GRAVE	CASOS DE DENGUE GRAVE	TOTAL
2016	1290	956	2246
2017	518	555	1073
2018	1684	566	2250
2019	1066	184	1251
2020	564	62	626
Total	5123	2323	7446

Los costos asociados a los casos de infección por dengue durante los 5 años después de poner en marcha el método de control se presentan en la tabla 25. Vale la pena destacar que no se incluyen costos asociados a campañas educativas para la comunidad, lo cual acarrea gastos y dependiendo de los resultados de dichas campañas, se presentarían variaciones en el efecto de la estrategia, respecto a los pronósticos del modelo. Finalmente se calcula el costo total de la epidemia para el lustro 2016-2020, incluyendo el costo de las ovillantas (tabla 26).

Tabla 25. Costo total pronosticado por infecciones de dengue en el AMB 2016-2020 estrategia de control con ovillantas*

Año	Costos por dengue no grave	Costos por dengue grave	Total
2016	\$ 604.626	\$ 1.238.640	\$ 1.843.266
2017	\$ 242.805	\$ 719.131	\$ 961.936
2018	\$ 789.551	\$ 732.795	\$ 1.522.346
2019	\$ 499.861	\$ 238.741	\$ 738.602
2020	\$ 264.377	\$ 80.279	\$ 344.656
Total	\$ 2.401.220	\$ 3.009.586	\$ 5.410.806

*Todos los datos en USD de 2016

De igual manera se implementa el escenario en STEM (figura 76) para observar el efecto de las ovillantas en un hipotético brote epidémico que inicia en la ciudad de

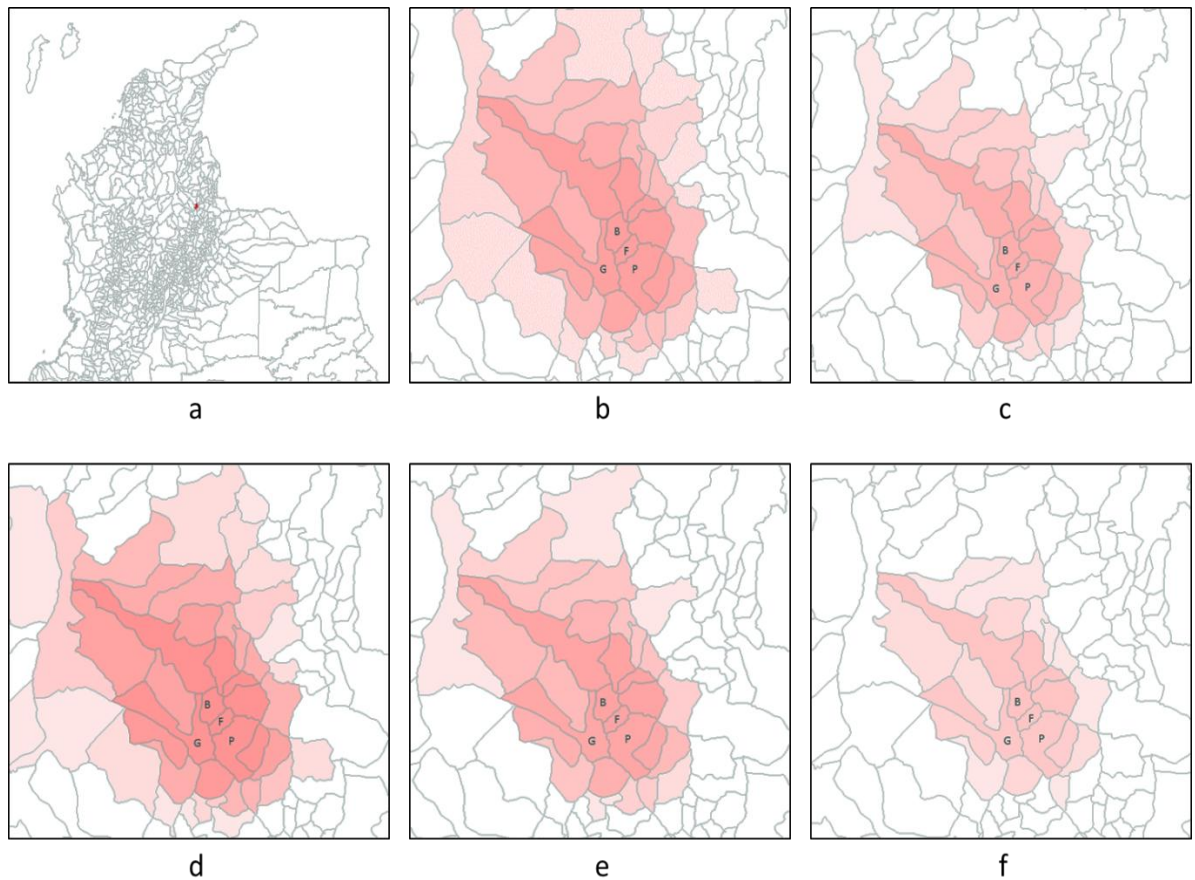
Bucaramanga. Se presenta una notable reducción en la expansión del dengue hacia otras zonas del departamento de Santander y regiones limítrofes.

Tabla 26. Costo total de la estrategia de control con ovillantas

	Monto USD*
Costos por infecciones	\$ 5.410.806
Costos Ovillantas	\$ 181.584
Costo TOTAL Estrategia	\$ 5.592.390

*Todos los datos en USD de 2016

Figura 76. Simulación escenario con ovillantas en STEM



a) inicio del brote epidémico en la ciudad de Bucaramanga. b) estado del brote 2016. c) estado del brote 2017. d) estado del brote 2018. e) estado del brote

2019. f) estado del brote 2020. Se observa interacción entre las cuatro ciudades del AMB (B: Bucaramanga, F: Floridablanca, G: Girón, P: Piedecuesta). De igual manera se da una expansión del brote hacia los demás municipios de Santander. Con esta estrategia se limita el efecto de un hipotético brote epidémico en Bucaramanga a solamente el departamento de Santander. Los departamentos aledaños no se ven afectados.

En conclusión, implementar las ovillantas como método de control del vector reduce a la mitad el gasto debido a la enfermedad de dengue en el AMB, cumpliendo el tercer objetivo. La dificultad radica en el acompañamiento y la pedagogía que debe realizarse para que las comunidades permitan el establecimiento de la estrategia y el adecuado uso de la ovillanta, ya que requiere seguimiento activo por parte de la comunidad para que esta no se convierta en un criadero.

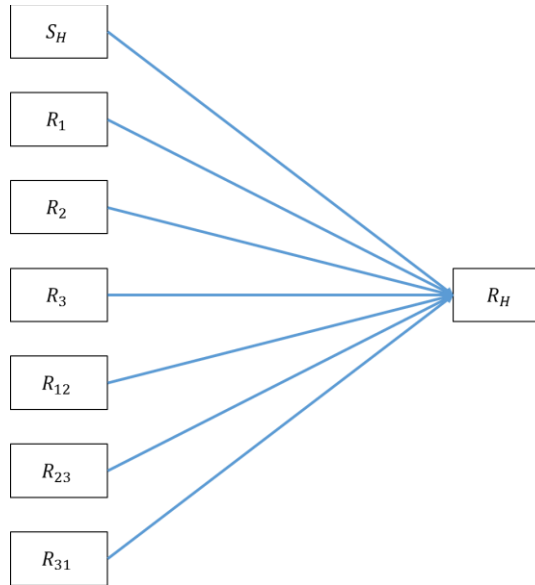
4.4 ESCENARIO CON CONTROL POR VACUNACIÓN

En años recientes se han logrado avances significativos en la búsqueda de una vacuna efectiva que logre prevenir las infecciones por dengue, en especial para aquellas áreas donde el comportamiento es endemo-epidémico, como lo es en el caso de Colombia y más específicamente en el AMB. Se han realizado estudios acerca de vacunas que se encuentran en fase III que han presentado los mejores resultados, en mayor medida contra los casos de dengue grave [19] [31]. De igual manera se concluyó que las estrategias de vacunación más óptimas son aquellas en las que se involucra a población infantil mayor 9 años, particularmente en Colombia puede lograrse una reducción de hasta el 45% de los casos de dengue en un plazo de 5 a 10 años [31].

El planteamiento de jornadas de vacunación semanales para la población susceptible afecta el modelo hallado previamente, ya que el efecto de las vacunas es disminuir el número de personas susceptibles a la enfermedad y llevarlas a un estado equivalente a las personas que se han infectado dos veces y se han

recuperado adquiriendo inmunidad de por vida frente a los cuatro serotipos del virus. Esta dinámica se muestra en la siguiente figura.

Figura 77. Efecto de la vacunación entre compartimientos



Se presenta una variación en el modelo previamente descrito (sistema 2.3), específicamente en las ecuaciones diferenciales para la población susceptible y recuperada, como se ve a continuación:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS_H}{dt} &= B_H N_H - \frac{\beta_H S_H (I_{V1} + I_{V2} + I_{V3})}{N_H} - \mu_H S_H - \vartheta * H * S_H \\
 \frac{dR_1}{dt} &= \gamma I_{H1} - \frac{\varphi \beta_H R_1 I_{V2}}{N_H} - \mu_H R_1 - \vartheta * H * R_1 \\
 \frac{dR_2}{dt} &= \gamma I_{H2} - \frac{\varphi \beta_H R_2 I_{V3}}{N_H} - \mu_H R_2 - \vartheta * H * R_2 \\
 \frac{dR_3}{dt} &= \gamma I_{H3} - \frac{\varphi \beta_H R_3 I_{V1}}{N_H} - \mu_H R_3 - \vartheta * H * R_3
 \end{aligned}
 \tag{4.5}$$

$$\frac{dR_{12}}{dt} = \gamma I_{H12} - \frac{\varphi \beta_H R_{12} I_{V3}}{N_H} - \mu_H R_{12} - \vartheta * H * R_{12}$$

$$\frac{dR_{23}}{dt} = \gamma I_{H23} - \frac{\varphi \beta_H R_{23} I_{V1}}{N_H} - \mu_H R_{23} - \vartheta * H * R_{23}$$

$$\frac{dR_{31}}{dt} = \gamma I_{H31} - \frac{\varphi \beta_H R_{31} I_{V2}}{N_H} - \mu_H R_{31} - \vartheta * H * R_{31}$$

$$\frac{dR_H}{dt} = \gamma (I_{H123} + I_{H231} + I_{H312}) - \mu_H R_H + \vartheta * H * (S_H + R)$$

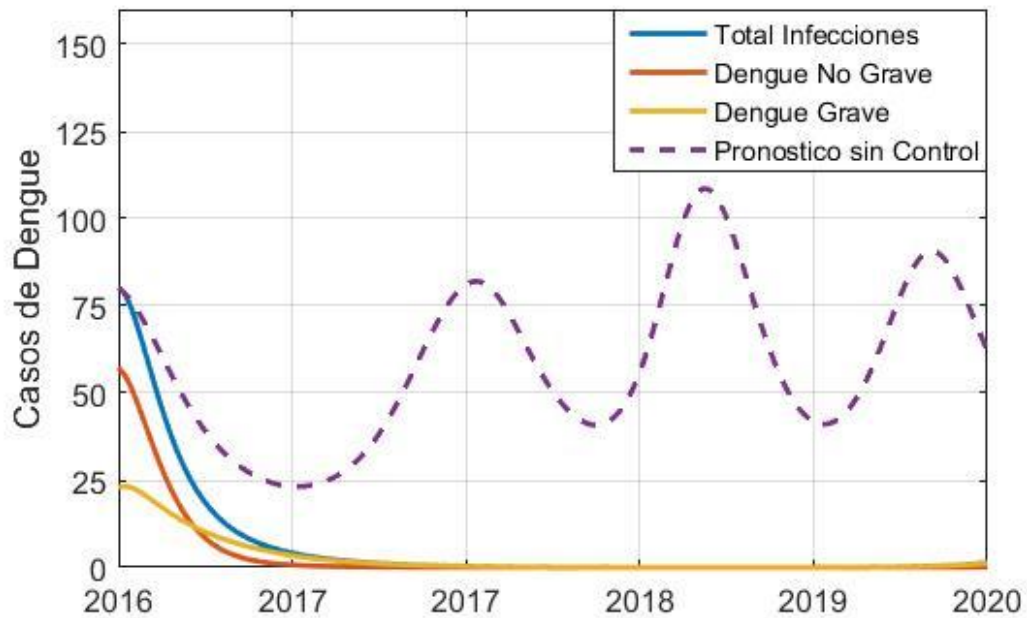
$$R = R_1 + R_2 + R_3 + R_{12} + R_{23} + R_{31}$$

Donde ϑ representa la efectividad de la vacuna en la prevención del dengue y H la cantidad de personas vacunadas por semana. Se debe destacar que no es necesario vacunar a toda la población del AMB debido a lo que se conoce como inmunidad de rebaño, que se presenta cuando los individuos vacunados proveen protección indirecta a quienes no han sido inoculados [59]. Además, el diseño de una eficiente estrategia de vacunación permitiría ahorrar recursos, concentrando los esfuerzos de inmunización en las poblaciones que presentan mayor susceptibilidad. Dicho esto, el costo por año está dado por la siguiente expresión:

$$KT_i = K_D * DNG_i + K_{DG} * DG_i + K_V * H * (S_H + R) \quad (4.6)$$

Donde K_D corresponde al costo promedio por cada caso de dengue no grave, K_{DG} corresponde al costo promedio por cada caso de dengue grave, K_V corresponde al costo por cada vacuna aplicada, DNG_i corresponde al total de casos de Dengue no Grave en el año i-ésimo, DG_i corresponde al total de casos de Dengue Grave en el año i-ésimo, H corresponde al número total de individuos vacunados.

Figura 78. Simulación del modelo con control del vector por vacunación



Si bien aún no se comercializan las vacunas se ha establecido un rango entre los cuales puede oscilar el precio, que va desde US\$ 1 hasta US\$37, por lo que se decide trabajar con un promedio de US\$ 19, debido a que no se sabe con certeza el costo por vacuna [32]. Igualmente debe tenerse en cuenta que la efectividad de la vacuna no es del 100%, según [19], [31] y [32] la efectividad de la vacuna puede oscilar entre el 10% y el 99%, siendo el promedio para los 4 serotipos apenas del 30%. Se realiza la simulación con los mismos parámetros del modelo ajustado. En este caso el único parámetro a ajustar es el parámetro H, que define la cantidad de personas que deben ser vacunadas semanalmente. Se obtiene que, para lograr erradicar la epidemia durante el próximo lustro, es necesario vacunar a 207 personas semanalmente durante el periodo 2016-2018, lo que equivaldría a vacunar a unas 32.292 personas en esos tres años. La figura 78 expone los resultados de la simulación del escenario en cuestión. Recalculando el DFE se tiene que este se presenta cuando:

$$S_H = \frac{\mu_H N_H}{\mu_H + \vartheta * H} \quad ; \quad S_V = N_V \quad (4.7)$$

Las demás variables quedan igualadas a cero. En consecuencia, el número básico de reproducción se calcula en 4.8.

$$\tilde{R}_0 = (\mu_V)^2 * (\gamma + \mu_H)^2 * \sqrt{\frac{\mu_H * \beta_H * \beta_V}{(\mu_H + \vartheta * H) * (\mu_V)^5 * (\gamma + \mu_H)^5}} = 0.017 \quad (4.8)$$

El nuevo valor de R0 es menor que uno, lo que concuerda con la figura 78 donde se puede notar la extinción de la epidemia en la zona.

Tabla 27. Pronóstico para casos de dengue 2016-2020 con estrategia de control por vacunación semanal

Año	Dengue no grave	Dengue grave	Total
2016	899	621	1520
2017	10	71	81
2018	1	7	8
2019	1	2	2
2020	2	17	19
Total	913	717	1630

En la tabla 27 puede observarse que en vez de los 15.262 casos que se registrarían sin una estrategia de control de la epidemia, se presentarían 1.630 casos de dengue durante el periodo 2016-2020, lo que significa una reducción de 89% en los eventos notificados como dengue.

Los costos asociados a los casos de dengue presentados durante los 5 años después de poner en marcha el método de control se exponen a continuación. Vale la pena destacar que no se incluyen costos asociados a campañas educativas para la comunidad, ni los costos indirectos de las jornadas de vacunación. Estas jornadas requieren de profesionales y una logística que acarrea

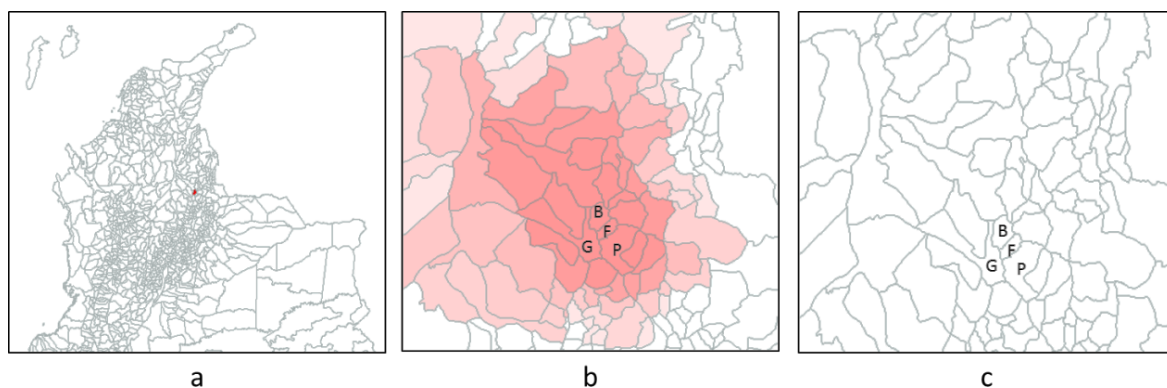
gastos y dependiendo de los resultados de dichas campañas, se presentarían variaciones en el efecto de la estrategia, respecto a los pronósticos del modelo.

Tabla 28. Costo total pronosticado por infecciones de dengue en el AMB 2016-2020 estrategia de control con vacunación semanal*

Año	Costos por dengue no grave	Costos por dengue grave	Total
2016	\$ 421.459	\$ 804.005	\$ 1.225.464
2017	\$ 4.823	\$ 91.413	\$ 96.236
2018	\$ 331	\$ 9.221	\$ 9.553
2019	\$ 312	\$ 2.189	\$ 2.501
2020	\$ 804	\$ 22.647	\$ 23.451
Total	\$ 427.729	\$ 929.476	\$ 1.357.205

*Todos los datos en USD de 2016

Figura 79. Simulación escenario con vacunación en STEM



a) inicio del brote epidémico en la ciudad de Bucaramanga. b) estado del brote 2016. c) estado del brote 2017. El brote se extingue hacia finales de 2017, la región no se ve tan afectada.

Tabla 29. Costo total de la estrategia de control con vacunación semanal

	Monto USD*
Costos por infecciones	\$ 1.357.205
Costos Vacunas	\$ 1.022.580
Costo TOTAL Estrategia	\$ 2.379.785

*Todos los datos en USD de 2016

En conclusión, implementar la vacunación semanal como método de control de la epidemia impacta positivamente en la calidad de vida de los habitantes del AMB, logrando una disminución del 89% en los casos de dengue, siendo más efectiva que la estrategia de las ovillantas. De igual manera se observa la gran reducción en el número de casos de infección grave, lo que concuerda con los estudios y pruebas acerca de las vacunas. Sin embargo, los costos se elevan (tabla 29) debido al precio fijado para las vacunas, inclusive sin tener en cuenta los costos indirectos asociados a la inoculación de la población susceptible. A pesar de esta desventaja, los gastos por infecciones se reducen en casi un 90%, representando un ahorro de cerca de 27 mil millones de pesos para el AMB, durante el periodo 2016-2020.

Tabla 30. Cuadro comparativo de escenarios de dengue para el AMB 2016-2020

	Sin medidas de control	Control por ovillantas	Control por vacunación
Numero infecciones	15262	7446	1630
Costo Estrategia*	\$ 10.921.657	\$ 5.592.390	\$ 2.379.785

*Todos los datos en USD de 2016

5. CONCLUSIONES

El documento presentó el desarrollo de la metodología propuesta para implementar el modelado y simulación epidemiológica para el dengue en el Área Metropolitana de Bucaramanga. El modelo se basó en modelos epidemiológicos previos y está descrito por una serie de ecuaciones diferenciales ordinarias cuyos coeficientes o parámetros fueron encontrados a través de herramientas de ajuste y optimización.

La segunda sección del escrito expone los principales fundamentos y bases teóricas a nivel de epidemiología y de ingeniería que fueron utilizados para lograr los objetivos de la propuesta de investigación. De esta manera se logró reconocer aspectos importantes del dengue y la situación de la enfermedad en Colombia, particularmente en la zona de interés del proyecto, el AMB. De igual manera se manifiesta que la principal motivación para llevar a cabo la investigación fue el hecho de que no se había realizado este tipo de estudio para la zona, siendo una región que tiene un comportamiento endemo-epidémica para esta enfermedad. El proceso de selección del modelo fue descrito en el capítulo 3, mientras el ajuste de la curva a los datos oficiales de casos de dengue se expuso en la sección 4, donde también se analizó cuál de los tres modelos propuestos expresaba de mejor manera la dinámica del dengue, comparándolos en términos de error y de correlación con los datos reales. Igualmente se presentó un análisis completo del modelo desde el punto de vista de ingeniería, así como desde la perspectiva epidemiológica, llegando a concluir que el modelo presenta resultados satisfactorios en la representación del comportamiento del dengue. Finalmente se plantearon situaciones hipotéticas para el AMB dentro de los próximos años. Las conclusiones más relevantes se enumeran a continuación:

- Los datos recopilados a través de las bases de datos de SIVIGILA-INS son lo suficientemente significativos para ser empleados en el ajuste del modelo, ya que representan una porción importante de la realidad del dengue.

- Tras realizar el ajuste de los modelos se concluyó que el mejor método de ajuste fue el de algoritmos genéticos, por lo que se decidió refinar los modelos y minimizar la función objetivo con este método.
- Utilizando GA se implementó una nueva etapa de optimización donde se concluyó que el modelo que mejor describe la dinámica del dengue en el AMB es el modelo con tres serotipos del virus, el cual presentó el menor grado de error (desfase de 22 casos) y una mayor correlación con los datos reales (0,86).
- El análisis de sensibilidad por métodos de Montecarlo arrojó que los parámetros y condiciones iniciales utilizados son ideales para obtener buenos resultados.
- Tras analizar el modelo ajustado, sus parámetros y condiciones iniciales, se concluye que están dentro de un rango con sentido biológico, es decir no se presentaron incongruencias que impidieran dar una explicación desde el punto de vista biológico del modelo o invalidarán las simulaciones realizadas. De igual manera el resultado de la simulación 2005-2015 fue muy cercano a los reportes oficiales de casos del INS.
- Con base en las proyecciones realizadas se concluye que el diseño y la implementación de una estrategia de control del vector por ovillantas puede contribuir a la reducción de la epidemia en la ciudad y puede generar un importante impacto positivo en la calidad de vida de los habitantes del AMB, en el sistema de salud pública y en las finanzas (ahorro de cerca de 15mil millones COP) de este importante núcleo urbano.

6. APORTES ORIGINALES

Si bien el proyecto se desarrolló con base en trabajos previos en la misma área, como lo realizado por Camargo [85], la propuesta presenta valor agregado debido a algunos aportes que no se han hallado en otras investigaciones:

- Se estimó la dinámica del dengue dentro del Área Metropolitana de Bucaramanga.
- Se incluyó la influencia de la variación en las lluvias en periodos trimestrales, así como el impacto del fenómeno de “El Niño” y “La Niña”.
- Se realizó la comparación entre tres modelos evaluados a partir del error cuadrático medio y la razón de correlación.
- Se incluyó un análisis de sensibilidad para condiciones iniciales.
- Se complementaron las simulaciones numéricas con el comportamiento de la enfermedad a nivel geográfico, empleando STEM.

7. RECOMENDACIONES

El proyecto genera una serie de datos y herramientas confiables con las que las autoridades de salud pueden tener una idea del comportamiento epidemiológico del dengue en el AMB durante los próximos años. Sin embargo, es necesario realizar nuevos estudios que complementen este trabajo para de esta manera tener más certeza acerca de lo que podrá ocurrir en el área entre 2016 y 2020. Particularmente puede ser de interés incluir variables de tipo socioeconómico para conocer qué sectores de la población se pueden ver más afectados, lo que implica analizar el movimiento del virus dentro de los barrios y comunas de las ciudades. Igualmente puede ser útil distribuir a la población por edades para verificar que rangos de edad son más susceptibles a contraer una infección por dengue y concentrar las estrategias de control en dicha población.

REFERENCIAS

- [1] Departamento Administrativo Nacional de Estadística, DANE. Estudios postcensales 7: Proyecciones nacionales y departamentales de población 2005-2020. Bogotá D.C. 2009. ISBN 978-958-624-078-9
- [2] Observatorio Metropolitano del AMB. Población y demografía. [en línea]. disponible en: www.observatoriometropolitano.com.co/indicadores.aspx?idIndicador=71&CatComponente=Ssu. [Consultado 30 nov. 2016].
- [3] Organización Mundial de la Salud, OMS. Dengue y dengue grave. [en línea]. disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/ [Consultado 3 ago. 2016].
- [4] BHATT, Samir, et al. The global distribution and burden of dengue. *Revista Nature*, 2013. vol. 496, nro 7446. p. 504-507.
- [5] ENDERLE, John; BRONZINO, Joseph. Introduction to biomedical engineering. 2 ed. San Diego, CA. Academic press, 2005.
- [6] PADILLA, Julio; ROJAS, Diana; y GÓMEZ, Roberto. Dengue en Colombia: epidemiología de la reemergencia a la hiperendemia. 1 ed. Bogotá D.C. Guías de Impresión Ltda., 2012. 248 p. ISBN 978-958-46-0661-7
- [7] Cámara de Comercio de Bucaramanga. *Boletín Indicadores demográficos de Santander*. Bucaramanga. Cámara de Comercio de Bucaramanga, 2010, nro 47.
- [8] Colombia, Departamento Administrativo Nacional de Estadística, DANE. Estimaciones 1985-2005 y Proyecciones 2005-2020 nacional, departamental y municipal por sexo, grupos quinquenales de edad. Bogotá DC. 2011.
- [9] GUBLER, Duane. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clinical microbiology reviews*. 1998, vol. 11, no 3, p. 480-496.
- [10] SABIN, Albert. Research on dengue during World War II. *American journal of tropical medicine and hygiene*. 1952, vol. 1, no 1, p. 30-50.
- [11] SUMMERS, P. et al. Antibody response to dengue-2 vaccine measured by two different radioimmunoassay methods. *Journal of clinical microbiology*. 1984, vol. 19, no 5, p. 651-659.
- [12] REICH, Nicholas, et al. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *Journal of The Royal Society Interface*. 2013, vol. 10, no 86, p. 20130414.

- [13] PABÓN-CAICEDO, José Daniel; ESLAVA-RAMÍREZ, Jesús Antonio Y GÓMEZ-TORRES, Raúl Eduardo. Generalidades de la distribución espacial y temporal de la temperatura del aire y de la precipitación en Colombia. *Meteorología colombiana*, 2001, vol. 4, p. 47-59. Bogotá D.C. ISSN-0124-6984
- [14] WAI, Khin Thet et al. Estimating dengue vector abundance in the wet and dry season: implications for targeted vector control in urban and peri-urban Asia. *Pathogens and Global Health*. 2012, vol. 106, no 8, p. 436-445. Department of Medical Research (Lower Myanmar), Yangon, Myanmar.
- [15] IBARRA, Anna et al. Dengue vector dynamics (*Aedes aegypti*) influenced by climate and social factors in Ecuador: implications for targeted control. *PloS one*. 2013, vol. 8, no 11, p. e78263.
- [16] SHEPARD, Donald et al. Economic impact of dengue illness in the Americas. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2011, vol. 84, no 2, p. 200-207.
- [17] Sistema de Información Hidrológica y Meteorológica -SISDHIM, Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales -IDEAM (2016). [en línea] disponible en: <http://www.senamhi.gob.bo/boletinmensual.php> [Consultado 30 nov. 2016].
- [18] Observatorio Metropolitano del AMB. Sustentabilidad Ambiental. [en línea] disponible en: www.observatoriometropolitano.com.co/s_ambiental_u.aspx [Consultado 30 nov. 2016].
- [19] COUDEVILLE, Laurent et al. Potential impact of dengue vaccination: Insights from two large-scale phase III trials with a tetravalent dengue vaccine. *Revista Vaccine*. 2016, vol. 34, no 50, p. 6426-6435.
- [20] ULIBARRI, Gerard et al. Control of *Aedes aegypti* in a remote Guatemalan community vulnerable to dengue, chikungunya and Zika virus: Prospective evaluation of an integrated intervention of web-based health worker training in vector control, low-cost ecological ovillantas, and community engagement. *F1000Research*, 2016, vol. 5.
- [21] Climate Prediction Center - Monitoring & Data: ENSO Impacts [en línea] Disponible en: www.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis_monitoring/ensostuff/ensoyears.shtml [Consultado 30 Sep. 2016].
- [22] Ggweather.com. (2016). El Niño and La Niña Years and Intensities. [en línea] Disponible en: ggweather.com/enso/oni.htm [Consultado 30 nov. 2016].
- [23] Climate Prediction Center: ENSO Diagnostic Discussion. [en línea] Disponible en:

www.cpc.ncep.noaa.gov/products/analysis_monitoring/enso_advisory/ensodisc_Sp.shtml [Consultado 30 nov. 2016].

[24] DÍAZ-QUIJANO, Fredi et al. Pluviosidad como predictor de consulta por síndrome febril agudo en un área endémica de dengue. *Revista de Salud Pública*. 2008, vol. 10, no 2, p. 250-259.

[25] Vanguardia Liberal, (2016). El IDEAM alerta sobre el fenómeno de 'La Niña' y pide preparación. [en línea] Disponible en: <http://www.vanguardia.com/colombia/video-364787-el-ideam-alerta-sobre-el-fenomeno-de-la-nina-y-pide-preparacion> [Consultado 30 nov. 2016].

[26] UNDURRAGA, Eduardo et al. Economic and disease burden of dengue in Mexico. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. 2015, vol. 9, no 3, p. e0003547.

[27] Banco de la República, (2016). Salario mínimo legal en Colombia. Serie histórica en pesos colombianos. Bogotá D.C: Ministerio del Trabajo y decretos del Gobierno nacional. 2016.

[28] CASTRO, Raúl. Costos del dengue en Colombia (2010-2012). Impacto en salud pública. En *Meeting on State of the Art in Prevention and Control of Dengue in the Americas*. Washington DC: World Health Organization & Panamerican Health Organization. 2014.

[29] BBC Mundo. (2016). Ovillanta, la ingeniosa trampa hecha de llantas para acabar con el mosquito del zika - BBC Mundo. [online] Disponible en: www.bbc.com/mundo/especial/vert_aut/2016/05/160428_vert_ciencia_salud_trampa_llantas_mosquito_zika_yv [Consultado 12 nov. 2016].

[30] Perfil.com. (2016). Crean 'ovillantas' contra los mosquitos. [en línea] Disponible en: www.perfil.com/ciencia/crean-ovillantas-contra-los-mosquitos.phtml [Consultado 12 nov. 2016].

[31] HADINEGORO, Sri Rezeki et al. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *New England Journal of Medicine*. 2015, vol. 373, no 13, p. 1195-1206.

[32] VICARI, Andrea. Vacuna del dengue: Entre grandes expectativas y algunos desafíos. PAHO. WHO [en línea] disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=25894&Itemid=270. [consultado 3 nov. 2016].

[33] Pan American Health Organization. PAHO. Programa ampliado de inmunizaciones. Precios de las vacunas para el año 2010- enmienda I. [en línea] disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3130%3A

2010-immunization-newsletter&catid=2397%3Apublications&Itemid=3504&lang=es [Consultado 3 nov 2016].

[34] IDEAM, (2011). MAPAS DE PRECIPITACIÓN PROMEDIO EN COLOMBIA. Bogotá. [en línea] disponible en: <http://www.ideam.gov.co/web/tiempo-y-clima/climatologico-mensual> [Consultado 5 nov 2016]

[35] IDEAM (2016). Boletín Climatológico Mensual - CLIMATOLÓGICO MENSUAL - IDEAM. [online] Disponible en: www.ideam.gov.co/web/tiempo-y-clima/climatologico-mensual [Consultado 30 oct. 2016].

[36] CORTÉS, Fabián; GÓMEZ, Sergio y OCAZIOEZ, Raquel. Subtypes of dengue virus serotypes 2, 3 and 4 isolated in Santander District, Colombia. *Revista cubana de medicina tropical*. Habana. 2006, vol. 59, no 3, p. 186-192.

[37] RODRÍGUEZ-SALAZAR, Carlos Andrés et al. Manifestaciones clínicas y hallazgos de laboratorio de una serie de casos febriles agudos con diagnóstico presuntivo de infección por el virus dengue. Quindío (Colombia). *Revista Infectio*. Bogotá D.C. 2016, vol. 20, no 2, p. 84-92.

[38] OCAZIOEZ, Raquel et al. Dengue hemorrhagic fever serotype and infection pattern in a Colombian endemic area. *Revista de salud pública*. Bogotá D.C. 2007, vol. 9, no 2, p. 262-274.

[39] USME, José et al. Simultaneous circulation of genotypes I and III of dengue virus 3 in Colombia. *Virology journal*. Bogotá D.C. 2008, vol. 5, no 1, p. 101.

[40] PÉREZ-CASTRO, R et al. Detection of all four dengue serotypes in *Aedes aegypti* female mosquitoes collected in a rural area in Colombia. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. Rio de Janeiro. 2016, vol. 111, no 4, p. 233-240.

[41] BELLO, Sandra et al. Medición del impacto económico del dengue en Colombia: una aproximación a los costos médicos directos en el periodo 2000-2010. *Revista Biomédica*, Bogotá D.C. 2011. 31(sup 3), p. 3-315.

[42] DIETZ, Klaus. The estimation of the basic reproduction number for infectious diseases. *Statistical methods in medical research*. Thousand Oaks, CA. 1993, vol. 2, no 1, p. 23-41.

[43] SANCHEZ, Melissa y BLOWER, Sally. Uncertainty and sensitivity analysis of the basic reproductive rate: tuberculosis as an example. *American Journal of Epidemiology*. Baltimore. 1997, vol. 145, no 12, p. 1127-1137.

[44] BAWA, M et al. Stability analysis of the disease-free equilibrium state for lassa fever disease. *Journal of Science, Technology, Mathematics and Education (JOSTMED)*. Minna, NA. 2013, vol. 9, no 2, p. 115-123.

- [45] JONES, James. Notes on R0. California: Department of Anthropological Sciences. Stanford University. Stanford CA. 2007 [en línea] disponible en: <https://web.stanford.edu/~jhj1/teachingdocs/Jones-on-R0.pdf> [Consultado 6 nov 2016]
- [46] MORRIS, Quinn. Analysis of a Co-Epidemic Model. Department of Mathematics, Wake Forest University. Winston-Salem. 2010. [en línea] disponible en: <https://www.siam.org/students/siuro/vol4/S01085.pdf> [Consultado 8 nov 2016]
- [47] HEFFERNAN, J; SMITH, R. y WAHL, L. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface*. London. 2005, vol. 2, no 4, p. 281-293.
- [48] UGWA, Kalu; AGWU, I. A. y AGBANYIM, Akuagwu. Mathematical Analysis of the Endemic Equilibrium of The transmission Dynamics of Tuberculosis. *International Journal of Technology Enhancements and Emerging Engineering Research*. 2013, vol. 2, no 12, p. 263-269.
- [49] RUGH, Wilson J. Linear system theory. Upper Saddle River, NJ: prentice hall. vol. 2. 1996. ISBN: 0-13-441205-2.
- [50] MARGIOTTA, Vincent et al. Analysis of the Spread of Malaria Disease. Department of Mathematics, Louisiana State University. Baton Rouge, LA. [en línea] disponible en: <https://www.math.lsu.edu/system/files/malariareportFINAL.pdf> [Consultado 30 oct 2016]
- [51] HEFFERNAN, J; SMITH, R. y WAHL, L. Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society Interface*. London. 2005, vol. 2, no 4, p. 281-293.
- [52] MONTOYA, Magelda et al. Symptomatic Versus Inapparent Outcome in Repeat Dengue Virus Infections Is Influenced by the Time Interval between Infections and Study Year. *PLoS Neglected Tropical Diseases*. San Francisco, CA. 2013, vol. 7, no 8, p. e2357.
- [53] Instituto Nacional de Salud INS-SIVIGILA. (s.f.). Bogotá D.C. [base de datos en línea] Disponible en: www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Paginas/sivigila.aspx. [Accessed 29 Ago. 2016]
- [54] Centers for Disease Control and Prevention-CDC. [en línea] Disponible en: http://www.cdc.gov/dengue/entomologyecology/m_lifecycle.html. [Accessed 29 Nov. 2016]
- [55] JAMES, Ashan. Coexistence of two serotypes of dengue virus with and without seasonal variation. Department of Mathematics and Statistics, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. 2013. [en línea] disponible en:

http://www.science.mcmaster.ca/ms/images/James_2013.pdf [Consultado 27 sept 2016]

[56] SUPRIATNA, Asep; SOEWONO, Edy & VAN GILS, Stephan. (2008). A two-age-classes dengue transmission model. *Mathematical Biosciences*. 2008, vol. 216, no 1, p. 114-121.

[57] SARRÍA, F y PALAZÓN, F. (2008). Estimación de parámetros, validación de modelos y análisis de sensibilidad. Modelización de sistemas ambientales. Modelización de sistemas ambientales. Universidad de Murcia, España. [en Línea] disponible en: <http://ocw.um.es/ciencias/modelizacion-de-sistemas-ambientales/material-de-clase-1/msa-cap-06.pdf> [Consultado 26 sept 2016]

[58] FERGUSON, Neil; ANDERSON, Roy y GUPTA, Sunetra. The effect of antibody-dependent enhancement on the transmission dynamics and persistence of multiple-strain pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. Washington, DC. 1999, vol. 96, no 2, p. 790-794.

[59] FINE, Paul. Herd immunity: history, theory, practice. *Epidemiologic reviews*. Oxford, UK. 1993, vol. 15, no 2, p. 265-302.

[60] MAHARA, F y TAKADA, N. (2008). Vector and Epidemiology. *International Journal of Infectious Diseases*. Oxford, UK. 2008, vol. 12, p. e21.

[61] MARTÍNEZ Rafael y SÁNCHEZ Claudia Milena. Observatorio de Salud Pública de Santander. Presentación. *Revista del Observatorio de Salud Pública de Santander*. Bucaramanga. 2010, vol. 5, no 1. ISSN 1909-1052.

[62] CUNHA, Rivaldo Venâncio da et al. Secondary dengue infection in schoolchildren in a dengue endemic area in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Revista do Instituto de Medicina tropical de São Paulo*. Sao Paulo. 1995, vol. 37, no 6, p. 517-521.

[63] ERICKSON, Richard et al. A dengue model with a dynamic *Aedes albopictus* vector population. *Ecological Modelling*. 2010, vol. 221, no 24, p. 2899-2908.

[64] FOCKS, Dana et al. A simulation model of the epidemiology of urban dengue fever: literature analysis, model development, preliminary validation, and samples of simulation results. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. San Francisco, CA. 1995, vol. 53, no 5, p. 489-506.

[65] DEROUICH, M; BOUTAYEB, A y TWIZELL, E. A model of dengue fever. *BioMedical Engineering*. London, UK. 2003, vol. 2, no 1, p. 4.

[66] SAN MARTÍN, José Luis. Situación epidemiológica del dengue. Programa Regional de Dengue – CHA/VT. Bucaramanga. 2014.

- [67] PAHO/WHO. (2014). Descripción de la situación epidemiológica actual del dengue en las Américas. [en línea] Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=readall&cid=3274&Itemid=40734&lang=es [Consultado 30 sept 2016]
- [68] MERCADO-REYES, Marcela. Informe final dengue, Colombia, 2014. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, DC: Instituto Nacional de Salud. Vol 13. 2014
- [69] RODRIGUEZ, Raúl et al. Costs of dengue to the health system and individuals in Colombia from 2010 to 2012. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. San Francisco, CA. 2015, p. 14-0386.
- [70] El Tiempo, (2013). Más de 12.000 casos de dengue en en 2013 en Santander. [en línea] Disponible en: www.eltiempo.com/archivo/documento/CMS-13139207 [Consultado 1 dic. 2016].
- [71] GONZÁLEZ, Gerardo y MÉNDEZ, Angela. Dengue, espectro clínico. *Revista Tribuna Médica*. Bogotá D.C. 1999, vol. 99, no 5, p. 203-18.
- [72] Ministerio de Salud y Protección Social. Dengue Memorias. Bogotá D.C. 2013, pp.6, p. 16-19.
- [73] HETHCOTE, Herbert. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*. Philadelphia, PA. 2000, vol. 42, no 4, p. 599-653.
- [74] HETHCOTE, Herbert. Three basic epidemiological models. En *Applied Mathematical Ecology*, Springer-Verlag, Berlin. 1989. p. 119-144.
- [75] BAILEY, Norman et al. The mathematical theory of infectious diseases and its applications. 2da ed. Hafner press. New York. 1975. ISBN 0852642318
- [76] KERMACK, William y MCKENDRICK, Anderson. Contributions to the mathematical theory of epidemics. *Bulletin of mathematical biology*. London, UK. 1991, vol. 53, no 1-2, p. 33-55.
- [77] HETHCOTE, Herbert. The mathematics of infectious diseases. *SIAM review*. Philadelphia, PA. 2000, vol. 42, no 4, p. 599-653.
- [78] ANDERSON, Roy. The population dynamics of infectious diseases: theory and applications. 1a ed. New York. Springer ed. 2013. 365 p.
- [79] ECLIPSE FOUNDATION (2016). ECLIPSE. STEM. [en línea] Eclipse.org. Disponible en: <http://www.eclipse.org/stem/> [Consultado 30 Jun. 2016].
- [80] MARTCHEVA, Maia. Fitting Models to Data. En *an Introduction to Mathematical Epidemiology* (pp. 123-148). New York. Springer US. 2015. 451 p.

- [81] MATHWORKS, MATLAB User's Guide. the Mathworks. Inc., Natick, MA, 1992.
- [82] LAGARIAS, Jeffrey C, et al. Convergence properties of the Nelder--Mead simplex method in low dimensions. *SIAM Journal on optimization*. Philadelphia, PA. 1998, vol. 9, no 1, p. 112-147.
- [83] GOLDBERG, David y HOLLAND, John. Genetic algorithms and machine learning. Machine learning. New York. Springer. 1988, vol. 3, no 2, p. 95-99.
- [84] WACKERLY, Dennis; MENDENHALL, William y SCHEAFFER, Richard. Mathematical Statistics with Applications (7 edición). Belmont, CA, USA: Thomson Higher Education. 2007. 613 p.
- [85] CAMARGO, G. Modelamiento de la dinámica del dengue en colombia (Doctoral dissertation, Master's thesis, Universidad). Bogotá D.C. 2012. [en línea] disponible en: <http://www.bdigital.unal.edu.co/9761/1/300339.2012.pdf> [Consultado 19 Nov 2016]
- [86] WEBSTER, Daniel; FARRAR, Jeremy y ROWLAND-JONES, Sarah. Progress towards a dengue vaccine. *The Lancet infectious diseases*. 2009, vol. 9, no 11, p. 678-687.
- [87] GUZMAN, María, et al. Dengue: a continuing global threat. *Nature Reviews Microbiology*. 2010, vol. 8, p. S7-S16.
- [88] SCHMITZ, Julia, et al. Next generation dengue vaccines: a review of candidates in preclinical development. *Revista Vaccine*. 2011, vol. 29, no 42, p. 7276-7284.

BIBLIOGRAFÍA

ENDERLE, John; BRONZINO, Joseph. Introduction to biomedical engineering. 2 ed. San Diego, California, E.U. Academic press, 2005.

CASTRO, Raúl. Costos del dengue en Colombia (2010-2012). Impacto en salud pública. En *Meeting on State of the Art in Prevention and Control of Dengue in the Americas*. Washington DC: *World Health Organization & Panamerican Health Organization*. 2014.

RUGH, Wilson J. Linear system theory. Upper Saddle River, NJ: prentice hall. vol. 2. 1996. ISBN: 0-13-441205-2.

MERCADO-REYES, Marcela. Informe final dengue, Colombia, 2014. Ministerio de Salud y Protección Social. Bogotá, DC: Instituto Nacional de Salud. Vol 13. 2014

Ministerio de Salud y Protección Social. Dengue Memorias. Bogotá D.C. 2013, pp.6, p. 16-19.

BAILEY, Norman et al. The mathematical theory of infectious diseases and its applications. 2da ed. Hafner press. New York. 1975. ISBN 0852642318

MARTCHEVA, Maia. Fitting Models to Data. En *an Introduction to Mathematical Epidemiology* (pp. 123-148). New York. Springer US. 2015. 451 p.

MATHWORKS, MATLAB User's Guide. the Mathworks. Inc., Natick, MA, 1992.