

Estimación de los parámetros de dos modelos para la dinámica del dengue y su vector en Cali, Colombia

J.H Arias¹, H.J Martínez², L.S Sepúlveda³
O. Vasilieva⁴

Recepción: 26-04-2018 | Aceptación: 22-08-2018 | En línea: 23-11-2018

MSC: 92B15, 62J05, 62P10, 93A30

doi:10.17230/ingciencia.14.28.3

Resumen

El dengue es una infección viral transmitida por la hembra del mosquito *Aedes aegypti* que se presenta en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta. En Cali, Colombia, a pesar de los controles que las autoridades de salud dicen estar haciendo, durante el año 2013, se reportaron más de 9.000 casos de dengue, de los cuales algunos han sido graves y otros han llegado a ser letales. Para la transmisión del virus del dengue, los modelos matemáticos que simulan la dinámica de la población infectada, bien sea de humanos, de mosquitos o de ambos, permiten una buena comprensión de la dinámica del virus, por lo que son una excelente herramienta

¹ Universidad del Valle, juddy.arias@correounivalle.edu.co, <https://orcid.org/0000-0003-0647-500X>, Cali, Colombia.

² Universidad del Valle, hector.martinez@correounivalle.edu.co, <https://orcid.org/0000-0001-9747-0671>, Cali, Colombia.

³ Universidad Autónoma de Occidente, lssepulveda@uao.edu.co, <https://orcid.org/0000-0002-7052-1851>, Cali, Colombia.

⁴ Universidad del Valle, olga.vasilieva@correounivalle.edu.co, <https://orcid.org/0000-0002-1886-2528>, Cali, Colombia.

para el seguimiento y control de la enfermedad causada por ellos. Sin embargo, para que esta herramienta sea realmente útil en casos concretos, los modelos deben ser ajustados a las características particulares de la región donde se quieren utilizar. En este artículo, queremos presentar el ajuste de dos modelos matemáticos al área urbana de la ciudad de Cali, Colombia. Inicialmente, con base en el comportamiento natural del mosquito *Aedes aegypti* en una región como el área de interés, estimamos algunos de los parámetros de los modelos, teniendo en cuenta la literatura existente sobre este tema. Posteriormente, estimamos el resto de parámetros como la solución de mínimos cuadrados que mejor ajusta los resultados de los modelos a los datos de los casos reportados de dengue, según la Secretaría Municipal de Salud de Cali, durante el año 2010.

Palabras clave: *Aedes aegypti*; dengue; modelos matemáticos; dinámica poblacional; estimación de parámetros.

Parameter Estimation of Two Mathematical Models for the Dynamics of Dengue and its Vector in Cali, Colombia

Abstract

Dengue is a viral infection transmitted by the female *Aedes aegypti* mosquito that lives in all tropical and subtropical regions of the planet. In Cali, Colombia, despite the controls that health officials say they are doing, this year, there have been more than 9,000 cases of dengue, of which some have been serious and others have become lethal. For the case of dengue virus transmission, mathematical models to simulate the dynamics of the infected population, either human or mosquito or both, allow a good understanding of the dynamics of the virus, so they are a good tool for monitoring and controlling the disease. However, for this tool to be really useful in a specific case, the models must be tailored to the particular characteristics of the region where you want to use them. In this paper, we present the fitting of two mathematical models to the urban area of Cali, Colombia. Initially, based on the natural behavior of the *Aedes aegypti* mosquito in a region as the area of interest, we estimate some of the parameters of the models, taking into account the existing literature on this topic. Subsequently, we estimate the others parameters as the (non-linear) least squares solution that best fits the output of the models to the data of reported cases of dengue, according to the Municipal Secretary of Cali, in 2010.

Keywords: *Aedes aegypti*; dengue; mathematical models; population dynamics; parameter estimation.

1 Introducción

El dengue es una infección viral transmitida, principalmente, por la hembra del mosquito *Aedes aegypti* que habita en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta. En Cali, Colombia, a pesar de los controles que las autoridades de salud dicen estar haciendo, durante el año 2013, se reportaron más de 9.000 casos de dengue, de los cuales algunos fueron graves y otros llegaron a ser letales [1]. A principios de noviembre del 2015, se reportaron más de 18.000 casos de dengue, de los cuales 82 fueron dengue grave y 19 fueron letales [2]. Estas estadísticas evidencian altos niveles epidémicos del dengue, lo cual es una amenaza a la salud pública de la región y requiere buscar políticas eficientes que integren diferentes estrategias de control sobre la población de vectores con medidas preventivas para la población humana susceptible.

Como ya dijimos al principio, el dengue no se transmite directamente de persona a persona: para la transmisión de esta infección siempre se requiere de la hembra del mosquito *Aedes aegypti* como agente transmisor. En efecto, para empezar un brote epidémico, es necesaria la presencia de al menos un mosquito hembra infectado o de una persona infectada en medio de una población tanto de mosquitos como de personas susceptibles de ser infectadas. En el primer caso, el mosquito infectado, al picar una persona sana puede transmitirle la infección del dengue, la cual a su vez, al ser picada por otros mosquitos hembra, puede infectar más mosquitos y estos a su vez pueden infectar más personas. Algo similar ocurre en el segundo caso: al ser picada por un mosquito hembra, la persona infectada puede infectar un mosquito, el cual, al picar otra persona sana, la puede infectar y esta a su vez infectar más mosquitos hembra.

Por otro lado, el *Aedes aegypti* es un mosquito urbano, ya que vive en lugares sombreados y frescos, como el interior de las casas. Su ciclo vital tiene dos fases (o estadios): una acuática (o inmaduro) y otra aérea (o maduro). La hembra pone sus huevos en las paredes de los recipientes con agua y cuando ésta alcanza la temperatura adecuada, los huevos comienzan su desarrollo y se convierten en larvas. Luego, las larvas pasan al estado de pupas y éstas finalmente se transforman en mosquitos adultos. En la Figura 1, se observa el ciclo de vida del *Aedes aegypti*. Todo este proceso tiene variaciones de tiempo y de eficiencia dependiendo de la temperatura

del medio ambiente [3],[4],[5],[6],[7],[8], lo cual aprovecharemos para estimar algunos parámetros entomológicos de este mosquito en la ciudad de Cali.

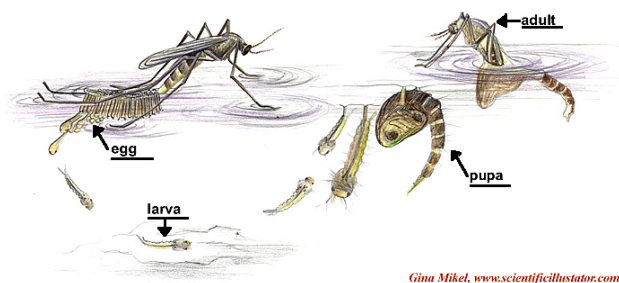


Figura 1: Ciclo de vida del *Aedes aegypti*¹

Con base en estas características, es posible construir modelos matemáticos para analizar cualitativa y cuantitativamente las poblaciones de mosquitos hembra total, y de mosquitos y personas infectadas, lo cual permiten una buena comprensión de la dinámica del virus, por lo que son una herramienta para el seguimiento y control de la enfermedad. Sin embargo, para que esta herramienta sea realmente útil en casos concretos, los modelos deben ser ajustados a las características particulares de la región donde se quieren utilizar, lo cual se logra hallando los valores específicos de los parámetros de los modelos, tarea que se conoce con el nombre de estimación de parámetros.

En este trabajo, para el estudio de las poblaciones de personas y mosquitos infectados y la de mosquitos en la ciudad de Cali, consideramos dos modelos. El primero es una modificación del modelo depredador-presa propuesto en [9] y estudia la dinámica de la población de mosquitos hembra en presencia de un depredador de su fase acuática. El segundo es una versión adaptada del modelo Ross-Macdonald [10] y estudia la dinámica de las poblaciones de mosquitos y personas infectadas.

Dada la dificultad para obtener los datos entomológicos de los mosqui-

¹Esta figura se incluye con el permiso de su autora Gina Mikel[©], propietaria de la colección de la página <http://scientificillustrator.com/>; Título de la figura: *Mosquito life cycle*, creada en 2006; URL: <http://www.scientificillustrator.com/illustration/insect/mosquito-life-cycle.html>; Visualizada en septiembre, 2018.

tos *Aedes aegypti* en la ciudad de Cali, para el primer modelo, estimamos los parámetros usando los datos hallados en [6],[7] mediante experimentos controlados sobre el ciclo vital de este mosquito para determinar su relación cuantitativa con la temperatura del medio ambiente. Para el segundo modelo, estimamos sus parámetros como la aproximación de mínimos cuadrados que se obtiene al tratar de ajustar los resultados del modelo a los datos epidemiológicos del dengue reportados por la Secretaría de Salud Municipal de Cali (SSMC) durante el 2.010.

El objetivo de este artículo es la estimación, para la ciudad de Cali, de los parámetros tanto entomológicos del mosquito *Aedes aegypti* como los epidemiológicos del dengue involucrados en el par de modelos mencionados. En la Sección 2, describimos el modelo depredador-presa y en la Sección 3, presentamos la estimación de los parámetros entomológicos del mosquito *Aedes aegypti* usando los datos dados en [6],[7]. Luego, en la Sección 4, describimos el modelo de Ross-Macdonald adaptado para el análisis de las poblaciones de humanos y mosquitos infectados por el virus del dengue y, en la Sección 5, presentamos la estimación de los parámetros epidemiológicos del dengue en Cali usando la solución de mínimos cuadrados en el ajuste de los resultados del modelo y los casos reportados de dengue en la ciudad de Cali según la SSMC. Conviene notar que el estudio de la estabilidad de ambos modelos y la sensibilidad de sus parámetros están presentados en [11],[12]. En el Apéndice, hacemos un análisis comparativo de los polinomios determinados en [6],[7], y los calculados y usados en la Sección 3 para estimar los parámetros entomológicos del mosquito para la ciudad de Cali. Finalmente, presentamos la bibliografía utilizada en el desarrollo de este trabajo.

2 Modelo depredador-presa

Siguiendo la formulación planteada en [9], consideramos un modelo donde dividimos el ciclo de vida del vector *Aedes aegypti* en dos estadios: *inmaduro*, conformado por huevos, larvas y pupas, y *maduro*, conformado por el mosquito adulto; además, en esta dinámica poblacional, consideramos la influencia de un depredador biológico para el estadio inmaduro del mosquito.

Más precisamente, suponemos que el crecimiento del estadio inmaduro (huevos, larvas y pupas) está dado por la capacidad de carga remanente $\left(1 - \frac{m_q}{K_q}\right)$, la tasa de ovoposición de los mosquitos hembra adultos (ε), el número de estadios maduros del mosquito hembra (m_a) y, a diferencia de [9], la fracción de huevos que eclosionan (k). El decaimiento de este estadio está relacionado con la proporción de aquellos que tienen la transición al estadio maduro (ν), la proporción de los que mueren de forma natural (δ_q) y aquellos que son depredados (φx), para los cuales suponemos la ley de acción de masas. [Primera ecuación en (1)]. Similarmente, el crecimiento del estadio maduro (hembras) depende de la transición del estadio inmaduro (νm_q) y, a diferencia de [9], solo tenemos en cuenta la fracción de hembras (f), y su decaimiento está determinado exclusivamente por los que mueren de forma natural ($\delta_a m_a$). [Segunda ecuación en (1)].

De otro lado, el depredador presenta un crecimiento logístico y, a diferencia de [9], en este trabajo, consideramos un incremento (ψm_q) en el crecimiento intrínseco del depredador asociado a la interacción con la presa, como se planteó en [11]. [Tercera ecuación en (1)].

En resumen, tenemos el siguiente modelo (Ver análisis clásico del modelo en [11])

$$\begin{aligned} \frac{dm_q}{dt} &= \varepsilon k m_a \left(1 - \frac{m_q}{K_q}\right) - (\nu + \delta_q + \varphi x) m_q, \\ \frac{dm_a}{dt} &= f \nu m_q - \delta_a m_a, \\ \frac{dx}{dt} &= (\rho + \psi m_q) x \left(1 - \frac{x}{K_x}\right), \end{aligned} \tag{1}$$

con condiciones iniciales $m_q(0) = m_{q0}$, $m_a(0) = m_{a0}$, $x(0) = x_0$, donde $(m_{q0}, m_{a0}) \neq (0, 0)$ y las variables son:

- m_q : número promedio de estadios inmaduros del mosquito,
- m_a : número promedio de estadios maduros del mosquito hembra,
- x : número promedio de depredadores de estadios inmaduros,

y los parámetros están dados por:

- ε : tasa de ovoposición de los mosquitos hembra adultos,
- ν : tasa de transición de los estadios inmaduros a maduros,
- δ_q : tasa de mortalidad natural de los estadios inmaduros,
- δ_a : tasa de mortalidad natural de los estadios maduros,
- k : fracción de huevos que eclosionan a larvas,
- f : fracción de mosquitos hembra en estadio inmaduro,
- K_q : capacidad de carga de los estadios inmaduros del mosquito,
- K_x : capacidad de carga del depredador,
- ρ : tasa de incremento del depredador,
- φ : tasa de depredación,
- ψ : tasa de incremento del depredador por depredación.

3 Estimación de los parámetros entomológicos

Como el dengue es una enfermedad transmitida por el mosquito *Aedes aegypti* y su incidencia está fuertemente afectada por la temperatura y la humedad del medio ambiente donde se desarrollan, las cuales varían estacionalmente, en [6],[7], se realizaron experimentos sobre el ciclo de vida del mosquito con control de la temperatura ambiental. Los datos así recolectados les permitió establecer relaciones funcionales de los principales parámetros entomológicos del mosquito (tasa de ovoposición, tasa de transición de estadios, tasa de mortalidad inmaduros, tasa de mortalidad maduros) y la temperatura del medio ambiente donde se desarrolla el mosquito. Los mosquitos usados en estos experimentos fueron atrapados en Marilia, ciudad situada a 350 Km al Noroeste de Sao Paulo, Brasil, razón por la cual los periodos de luz-oscuridad fueron diseñados para simular el día y la noche de esta ciudad según la temperatura (bajas \equiv invierno y altas \equiv verano). Se obtuvieron datos diarios del número de huevos, de larvas, de pupas y de mosquitos para temperaturas promedio de la cámara de reproducción entre 10 y 40 grados centígrados durante casi cuatro meses, para la fertilidad (huevos) y la edad adulta (mosquitos), y seis meses, para la fase acuática (larvas y pupas), con tres y dos observaciones para cada temperatura, respectivamente.

Con base en los anteriores datos, se estimaron los parámetros para cada temperatura, y luego, cada parámetro se ajustó a una función de la temperatura (polinomio de grado entre 3 y 8), usando mínimos cuadrados

Tabla 1: Coeficientes de los polinomios (2) para los parámetros ε , δ_q , δ_a y ν .

Coeficiente	Tasa de Ovoposición (ε)	Tasa de Mortalidad		Tasa de Transición a Maduro (ν)
		Inmaduros (δ_q)	Maduros (δ_a)	
b_0	4.9000	0.0606	0.0362	0.0835
b_1	6.2430	0.0819	-0.0071	0.0456
b_2	0.3501	-0.0905	-0.0171	-0.0023
b_3	-2.0210	-0.1019	0.0053	0.1971
b_4	-0.6207	0.1216	0.0189	0.0242
b_5				-0.2228
b_6				-0.0246
b_7				0.0610
\bar{T}	23.10	22.68	23.10	22.68
σ_T	8.4675	11.3707	8.4675	11.3107

lineales, como aparece en el anexo, al final de este trabajo.

Con base en una observación planteada en [13], sobre un posible error en los coeficientes de los polinomios estimados en [6], especialmente para el polinomio correspondiente a la tasa de transición a maduro, usando las Tablas 4, 5, 8 y 10 del Apéndice de [6], para cada parámetro (tasa de mortalidad maduros, tasa de oviposición, tasa de mortalidad inmaduros y tasa de transición a maduro), se calculó el polinomio de grado m , centrado y re-escalado de la siguiente forma

$$P_m(T) = b_0 + b_1 \left(\frac{T - \bar{T}}{\sigma_T} \right) + \dots + b_m \left(\frac{T - \bar{T}}{\sigma_T} \right)^m, \quad (2)$$

que minimizara el error E dado por

$$E = \sum_{j=1}^N \frac{P_m(T_j) - \phi_j}{\sigma_j}, \quad (3)$$

donde m es el grado del polinomio determinado en [6], \bar{T} y σ_T son el promedio y la desviación estándar de las temperaturas usadas para las medidas del parámetro, N es el número de observaciones (temperaturas)

hechas para el parámetro, ϕ_j es el parámetro estimado para la temperatura j y σ_j es la desviación estándar correspondiente. Los coeficientes b_i , los promedios \bar{T} y las desviación estándar σ_T de estos polinomios están dados en la Tabla 1.

Tabla 2: Temperaturas medias para Cali dadas por el IDEAM en el año 2010.

Sitio	Temperatura		
	Media Mínima	Media	Media Máxima
Universidad del Valle	19.0°C	23.9°C	29.8°C
Aeropuerto A.B.A.	18.7°C	23.5°C	29.6°C
Base Aérea M.F.S.	—	24.6°C	—

Para hacer el ajuste de los parámetros entomológicos del mosquito *Aedes aegypti* para Cali, consideramos las temperaturas media, media mínima y media máxima registradas por el Instituto de Hidrología, Meteorología y Estudios Ambientales (IDEAM) para la ciudad de Cali, en el año 2010 [14], las cuales se miden en tres sitios de la ciudad: Universidad del Valle, Aeropuerto Alfonso Bonilla Aragón y la Base Aérea Marco Fidel Suárez, y aparecen en la Tabla 2.

En la Tabla 3, se presentan los valores de cada uno de los parámetros entomológicos del mosquito calculados usando los polinomios dados en la Tabla 1 y para las temperaturas de Cali registradas en la Tabla 2.

Tabla 3: Parámetros entomológicos del modelo presa-depredador para Cali.

Sitio	Temp.	Parámetros			
		ε (σ_ε)	ν (σ_ν)	δ_q (σ_{δ_q})	δ_a (σ_{δ_a})
UniValle	19.0°C	2.2 (2.8)	0.0628 (0.0004)	0.03 (0.01)	0.036 (0.003)
	23.9°C	5.5 (6.7)	0.089 (0.001)	0.07 (0.01)	0.035 (0.004)
	29.8°C	8.8 (7.9)	0.143 (0.003)	0.07 (0.02)	0.030 (0.003)
Aeropuerto	18.7°C	2.0 (3.9)	0.0602 (0.0007)	0.03 (0.01)	0.036 (0.004)
	23.5°C	5.2 (6.4)	0.087 (0.001)	0.07 (0.01)	0.036 (0.005)
	29.6°C	8.8 (7.9)	0.140 (0.003)	0.07 (0.02)	0.030 (0.003)
Base Aérea	24.6°C	6.0 (7,1)	0.092 (0.001)	0.07 (0.01)	0.034 (0.004)

Según estos resultados (Tabla 3), podemos decir que, en Cali,

- cada mosquito hembra pone entre 2 y 9 huevos diarios (tasa de ovo-

posición), siendo esta tasa creciente con la temperatura.

- del 6 al 14.3% de los estadios inmaduros pasa al estadio maduro, diariamente (tasa de transición), siendo esta tasa también creciente con la temperatura.
- entre el 3 y 7% de los estadios inmaduros mueren, diariamente (periodo de vida entre 14 y 34 días). y
- entre el 3.0 al 3.6% de los mosquitos adultos mueren en forma natural, diariamente (periodo de vida entre 28 y 34 días).

En la Tabla 3, también podemos observar que, para el rango de temperaturas y los diferentes sitios de Cali, la variación de la transición del estadio inmaduro a maduro (ν), y las mortalidades de los estadios inmaduro y maduro (δ_q y δ_a) es relativamente baja (sus valores están entre 0.06 y 0.14, 0.03 y 0.07, y 0.030 y 0.036, respectivamente), mientras que la ovoposición tiene una alta variación (sus valores están entre 2.2 y 8.8). En cuanto a la desviación estándar (σ), es baja para ν y δ_a , moderada para δ_q y alta para ϵ . Lo anterior plantea, para los entomólogos, el reto de diseñar mecanismos para estimar la tasa de ovoposición con mayor precisión.

También es interesante notar que, en Cali, mientras las temperaturas altas favorecen (aumentan) la ovoposición, la transición de estadios inmaduros a maduros y la mortalidad de estadios inmaduros, disminuyen la mortalidad del mosquito adulto.

Para terminar esta parte, debemos anotar, primero, que los valores de los parámetros aquí estimados son válidos no solo para el modelo (1) sino también para cualquier otro modelo donde tengan el mismo significado; y segundo, que los otros dos parámetros del modelo (1), las capacidades de carga tanto de los estadios inmaduros como del depredador, pueden tomarse en forma relativa la una con la otra, según la situación que se desee modelar (Por ejemplo, ver Sección 6 en [11]).

4 Modelo Ross-Macdonald

El modelo Ross-Macdonald es un modelo compartimental basado en ecuaciones diferenciales ordinarias, que describe las interacciones entre la po-

blación de mosquitos y humanos en la dinámica de una enfermedad de transmisión indirecta. El modelo divide cada población, la de humanos y la de mosquitos, en dos compartimientos: *susceptibles* e *infectados*, y describe la interacción dinámica de los infectados. Los supuestos del modelo son:

- Las poblaciones de humanos y de mosquitos se mantienen esencialmente invariables en el tiempo (son poblaciones cerradas).
- Las poblaciones de humanos y de mosquitos son homogéneas en cuanto a susceptibilidad y exposición.
- Se ignoran los tiempos de incubación dentro de los humanos y los mosquitos.
- Se ignora la adquisición gradual de inmunidad en los humanos (en Cali, circulan hasta cuatro serotipos del dengue, simultáneamente).
- Se ignora la natalidad y la mortalidad en los humanos (el horizonte de tiempo es relativamente corto).
- Los mosquitos no se recuperan.
- No se considera muerte inducida por la enfermedad en los humanos ni en los mosquitos.
- Sólo se infectan los susceptibles, teniendo en cuenta que los recuperados pasan a ser susceptibles.

El modelo está descrito por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned}\frac{dm}{dt} &= \alpha p_m h(1 - m) - \delta m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha p_h \frac{M}{H} m(1 - h) - \gamma h,\end{aligned}\tag{4}$$

con condiciones iniciales $m(0) = m_0$, $h(0) = h_0$, donde $(m_0, h_0) \neq (0, 0)$ y las variables son:

- m : proporción de mosquitos infectados
- h : proporción de humanos infectados

y los parámetros son:

- $\frac{M}{H}$: número de mosquitos hembra por persona
- α : número de picadas sobre los humanos de un mosquito por día
- p_h : probabilidad de infección de un humano susceptible al ser picado por un mosquito infectado
- p_m : probabilidad de infección de un mosquito susceptible al picar un humano infectado
- γ : tasa a la cual los humanos se recuperan de la infección
- δ : tasa per capita de muerte de los mosquitos

En resumen, en el Modelo (4), suponemos que el crecimiento de los mosquitos infectados está dado por la proporción (αp_m) de contactos entre humanos infectados (h) y mosquitos sanos ($1 - m$) y su decaimiento está dado por las muertes naturales de mosquitos (δm). Similarmente, el crecimiento de los humanos infectados está dado por la proporción ($\alpha p_h \frac{M}{H}$) de contactos entre mosquitos infectados (m) y humanos sanos ($1 - h$) y su decaimiento está dado por la recuperación de los humanos infectados (γh).

5 Estimación de los parámetros epidemiológicos

Para la estimación de los parámetros $\beta = (\alpha, \frac{M}{H}, p_h, p_m, \gamma, \delta)^T$ del modelo matemático descrito por el sistema de ecuaciones diferenciales (4), usamos la solución de mínimos cuadrados que se obtiene al ajustar los humanos infectados dados por el modelo y los datos recolectados por el Programa de Vigilancia Epidemiológica del Dengue de la Secretaría Municipal de Salud de Cali, durante el brote epidémico ocurrido en el 2010.

Más exactamente, dado $\mathbf{y} = (y_i)$, donde y_i es el *dato* correspondiente al tiempo t_i que se desea ajustar, los parámetros los estimaremos como el minimizador de la función

$$\varphi(\beta) = \frac{1}{2} \|\mathbf{h}(\beta) - \mathbf{y}\|^2 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (h_i(\beta) - y_i)^2,$$

siendo β el vector de parámetros y $(m(\beta), h(\beta))^T$ la solución del sistema

(4) para los tiempos t_i , $i = 1, 2, \dots, N$, cuando los parámetros toman los valores dados por el vector β .

Matemáticamente, el problema de mínimos cuadrados (no lineal) que deseamos resolver lo podemos plantear de la siguiente forma.

$$\begin{aligned} \min_{\beta} \quad & \varphi(\beta) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (h_i(\beta) - y_i)^2, \\ \text{s.a} \quad & \dot{\mathbf{z}}(t, \beta) = f(\mathbf{z}(t, \beta), \beta), \quad t \in [t_1, t_N], \\ & \mathbf{z}(t_1, \beta) = \mathbf{z}_0, \\ & t_1 \leq t_i \leq t_N, \quad i = 1, \dots, N, \end{aligned} \tag{5}$$

donde $\mathbf{z} = (m, h)^T$, $\beta \in \mathbb{R}^6$ y $f : \mathbb{R}^2 \times \mathbb{R}^6 \rightarrow \mathbb{R}^2$ está dada por la expresión del lado derecho que define la derivada de cada una de las variables de estado, humanos infectados y mosquitos infectados, que describen el modelo de Ross-Macdonald (4). Esto es:

$$f(\mathbf{z}, \beta) = f((m, h)^T, \beta) = \begin{pmatrix} \alpha p_m h(1 - m) - \delta m \\ \alpha p_h \frac{M}{H} m(1 - h) - \gamma h \end{pmatrix}, \tag{6}$$

donde el vector de parámetros está representado por $\beta = (\alpha, p_m, p_h, \frac{M}{H}, \delta, \gamma)^T$.

En la Figura 2, aparecen los casos nuevos de dengue reportados diariamente por el Programa de Vigilancia Epidemiológica del Dengue en Cali. En ella, se observan varios brotes epidémicos, destacándose por su mayor pico el de 2010. Por esta razón, para la estimación de los parámetros del modelo Ross-Macdonald, escogimos los datos de este periodo, el cual corresponde a los 98 días comprendidos entre el día 29 y el día 126 de 2010.

Al tratar de ajustar la salida del modelo (4) a los datos mencionados, usando el criterio de mínimos cuadrados descrito previamente, encontramos que el estimativo de γ , la tasa de recuperación de los humanos infectados, oscila entre 0.083 y 0.100, lo cual corresponde a un periodo de infección en los humanos entre 10 y 12 días, pero con unos niveles de la función objetivo no muy pequeños. Por esta razón, y teniendo en cuenta los datos presentados en [15] y [16], decidimos asumir este parámetro como conocido e igual a 0.100 (10 días de enfermedad). Bajo este supuesto, convertimos

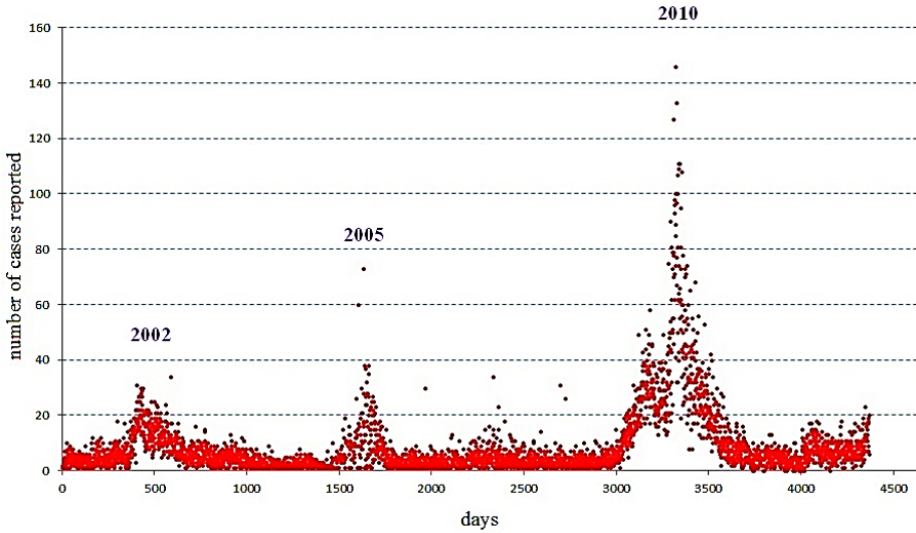


Figura 2: Incidencia diaria de dengue en Cali, 2001-2011 (Secretaría de Salud Municipal)

los datos de incidencia diaria reportados por el Programa de Vigilancia Epidemiológica del Dengue en Cali en datos de prevalencia diaria para el periodo escogido.

Tabla 4: Valores iniciales (β_0) y rango de los parámetros.

Parámetro (β)	Valor inicial (β_0)	Rango
M/H	1	[1, 10]
α	1	[0, 5]
p_m	0.5	[0, 1]
p_h	0.5	[0, 1]
δ	0.035	$[\frac{1}{30}, \frac{1}{15}]$

Para minimizar la función φ , usamos la función *lsqcurvefit* del Toolbox de Optimización de MatLab de MathWorks Inc., tomando como punto inicial, β_0 , y usando los intervalos de búsqueda dados en la Tabla 4, los cuales asumimos como razonables según [17],[18] y [19].

Como para evaluar la función φ , necesitamos los valores de $h(\beta)$ para los

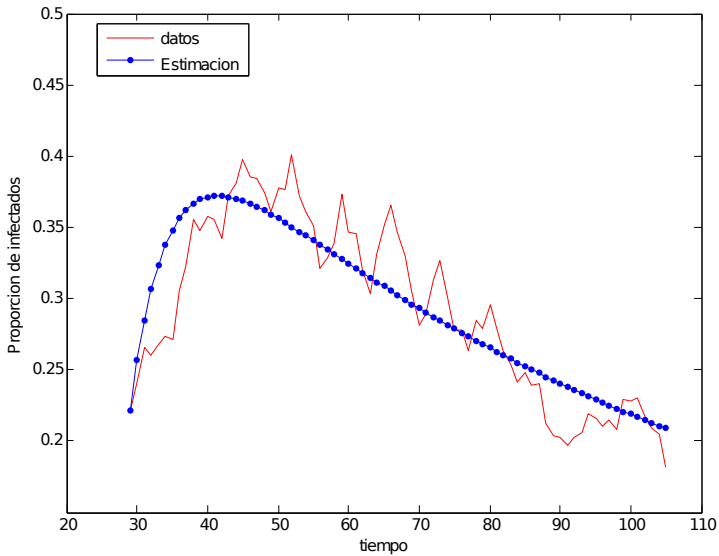
tiempos en el periodo escogido, usamos la función *ode45* de MatLab para resolver el sistema de ecuaciones diferenciales (4), con condición inicial $\mathbf{z}(0, \beta) = \mathbf{z}_0 = (y_1, y_1)^T$ (Proporción de mosquitos igual a la proporción de humanos infectados en el punto inicial del período escogido).

Tabla 5: Datos y curva de ajuste ($\times 10^{-3}$)y parámetros estimados

$$\gamma = \frac{1}{10}$$

Parámetros (β)	Valores Estimados ($\hat{\beta}$)
M/H	1.4727
α	0.3352
p_m	0.0834
p_h	0.2499
δ	0.0333

$$\text{Residuos} = \varphi(\hat{\beta}), 0.0652 \times 10^{-3}$$



En la Tabla 5, se observa el ajuste obtenido y la tabla que registra los valores estimados de los parámetros. Según estos resultados, podemos decir

que, en Cali, durante periodos epidémicos, hay 3 mosquitos por cada dos personas (M/H); que la vida media de los mosquitos es de 30 días ($1/\delta$); que cada mosquito pica a una de cada tres personas (α), y que solo el 8 % de estas picadas infecta a los mosquitos susceptibles (p_m), mientras que el 24 % de ellas infecta a las personas sanas (p_h).

Con el fin de verificar la sensibilidad de los valores estimados (solución del Problema 5) respecto al punto inicial de búsqueda (β_0), encontramos el minimizador de este problema variando, en cada caso, el punto inicial en uno de los parámetros con los valores dados en la Tabla 6, y encontramos las estadísticas de los valores estimados de los parámetros que aparecen en la Tabla 7.

Tabla 6: Variación de los parámetros en β_0

Parámetro ((β_0))	Valores
M/H	1, 3, 5, 7, 9
α	1, 2, 3, 4, 5
p_m	0.1, 0.2, 0.4, 0.5, 0.6, 0.8
p_h	0.1, 0.3, 0.5, 0.7, 0.9
δ	0.04, 0.05, 0.06, 0.07

Observamos que la variación no es mucha (coeficiente de variación entre 16.9 y 21.6 %) para α, p_h, p_m y M/H y prácticamente nula para δ y los residuos. Es de anotar que, en general, la mayor variación en los parámetros estimados fue debida a la variación en el valor inicial de α , número de picadas sobre los humanos de un mosquito por día, mientras que la menor variación en la estimación la produjo la variación en δ , la tasa de mortalidad del mosquito.

Tabla 7: Estadísticas de los parámetros estimados al variar β_0

Estadístico	α	p_h	p_m	δ	M/H	Residuos
Promedio	0.3606	0.2268	0.0805	0.0333	1.5969	0.0652
Dev. estándar	0.0777	0.0482	0.0152	6.7E-10	0.2712	9.0E-10
Coef. variación	0.2154	0.2127	0.1894	2.0E-08	0.1698	1.3E-08

Es de anotar que la variación en el valor de la función objetivo en el

óptimo (Residuos), al variar β_0 , es prácticamente nula y que la diferencia entre los valores estimados (Tabla 5) y los promedios obtenidos al variar β_0 (Tabla 7) están a menos de media desviación estándar de los estimativos obtenidos al hacer dichas variaciones; en efecto, dichas diferencias están entre 0.19 y 0.48 desviaciones estándar.

De la misma forma, al analizar la sensibilidad de los estimativos al valor de γ asumido, encontramos las estadísticas que aparecen en la Tabla 8

Tabla 8: Estadísticas de los parámetros estimados al variar γ

Estadístico	α	p_h	p_m	δ	M/H	Residuos
Promedio	0.3423	0.2556	0.0833	0.0333	1.4170	0.0860
Desv. estándar	0.0394	0.0171	0.0083	1,4E-11	0.0938	0.0723
Coef. variación	0.1152	0.0671	0.1006	4.4E-10	0.0662	0.8402

Observemos que la variación en los valores estimados debida a la variación de γ , es baja (coeficiente de variación inferior al 11.6%), lo cual valida los valores estimados bajo el supuesto hecho sobre el periodo de recuperación de 10 días ($\gamma = \frac{1}{10}$).

Es de anotar que el estimativo para δ , la tasa de mortalidad del mosquito adulto, coincide con los estimativos encontrados para este mismo parámetro (δ_a) cuando se usa la temperatura media de Cali en el Modelo Depredador-Presa (Tabla 3, el cual es 0.0333, que corresponde a un periodo de vida del mosquito de 30 días).

6 Conclusiones

En este trabajo, además de presentar dos modelos sencillos para el estudio y análisis de la dinámica de la infección del dengue y la dinámica poblacional de su principal vector de transmisión en presencia de un depredador de sus estadios acuáticos, hemos adaptado ambos modelos a la ciudad de Cali, estimando sus parámetros de tal forma que uno de ellos reprodujera lo mejor posible uno de los brotes de los últimos años y que el otro tuviera en cuenta las condiciones de temperatura de la ciudad de Cali.

Una vez estimados los parámetros de ambos modelos, los podemos usar como base para la toma de decisiones y elaborar políticas de control del

mosquito que transmite el dengue en la ciudad de Cali, como en efecto hacemos en [11] y [12], donde presentamos un análisis más detallado y la correspondiente interpretación de los valores de los parámetros aquí estimados, junto con el análisis de sensibilidad de sus características respecto de los parámetros. Otra ventaja de tener estos modelos adaptados a la ciudad de Cali es la posibilidad de usar el enfoque de la teoría de control óptimo con el mismo propósito de ayudar en la toma de decisiones y elaboración de políticas, lo cual constituye nuestro proximo trabajo.

Agradecimientos

Este trabajo fue financiado por la Universidad del Valle (Cali, Colombia) en el marco del Proyecto de Investigación CI-7900. Agradecemos a la Secretaria de Salud del Municipio de Cali por los datos epidemiológicos suministrados y al Programa de Cooperación Inter-institucional MATH AmSud (MOVECO, 18-MATH-05) del cual hacen parte la Universidad del Valle y la Universidad Autónoma de Occidente por su apoyo académico. El primer autor también (quitar) agradece la Beca de Doctorado de COLCIENCIAS durante el período 2013-2014 cuando esta investigación comenzó y el tercero agradece a la Universidad Autónoma de Occidente por el tiempo otorgado para esta investigación dentro de su Asignación Académica.

Referencias

- [1] “A pesar de descenso en casos de dengue, autoridades de Cali mantienen alerta,” <http://www.elpais.com.co/elpais/cali/noticias/pesar-descenso-casos-dengue-autoridades-cali-mantienen-alerta>, periódico El País, Junio 12 de 2013. 71
- [2] S. de Salud Municipal de Cali, “Boletín epidemiológico semanal No. 48,” <http://www.valledelcauca.gov.co/salud/descargar.phpid=17079>, Diciembre 2015. 71
- [3] B. Alto and S. Juliano, “Temperature effects on the dynamics of *Aedes albopictus* (Diptera: Culicidae) populations in the laboratory,” *Journal of Medical Entomology*, vol. 38, pp. 548–556, 2001. 72, 91

- [4] L. Rueda, K. Patel, R. Axtell, and S. R., “Temperature development and survival rates of *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* (diptera : Culicidae),” *Journal of Medical Entomology*, vol. 27, pp. 892–898, 1990. 72
- [5] W. Tun-Lin, T. Burkot, and B. Kay, “Effects of temperature and larval diet on development rates and survival of the dengue vector *Aedes aegypti* in North Queensland, Australia,” *Medical and Veterinary Entomology*, vol. 14, no. 1, pp. 31–37, 2000. 72
- [6] H. Yang, M. Macoris, K. Galvani, M. Andrighetti, and D. Wanderley, “Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue,” *Epidemiology & Infection*, vol. 137, no. 8, pp. 1188–1202, 2009. 72, 73, 75, 76, 89, 90, 91
- [7] H. Yang, M. da Graça Macoris, K. Galvani, and M. Andrighetti, “Follow up estimation of *Aedes aegypti* entomological parameters and mathematical modellings,” *BioSystems*, vol. 103, no. 3, pp. 360–371, 2011. 72, 73, 75, 89
- [8] J. Couret, E. Dotson, and M. Q. Benedict, “Temperature, larval diet, and density effects on development rate and survival of aedes aegypti (diptera: Culicidae),” *PLoS One*, vol. 9, no. 2, p. e87468, 2014. 72
- [9] C. Marín, A. Muñoz-Loaiza, H. Toro-Zapata, and L. Restrepo-Alape, “Modelado de estrategias para el control químico y biológico del *Aedes aegypti*,” *Matemáticas: Enseñanza Universitaria*, vol. 19, no. 1, pp. 63–78, 2011. [Online]. Available: <http://www.redalyc.org/pdf/468/46818606006.pdf> 72, 73, 74
- [10] R. Anderson and R. May, *Infectious diseases of humans: dynamics and control*. Oxford university press, 1992. 72
- [11] J. Arias, H. Martínez, L. Sepúlveda, and O. Vasilieva, “Predator-prey model for analysis of *Aedes aegypti* population dynamics in Cali,” *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, vol. 105, no. 4, pp. 561–597, 2015. 73, 74, 78, 86, 92
- [12] L. Sepúlveda, O. Vasilieva, H. Martínez, and J. Arias, “Ross McDonald: Un modelo para la dinámica del dengue en Cali, Colombia,” *Revista de Salud Pública*, vol. 17, no. 5, pp. 749–761, 2015. 73, 86
- [13] S. Towers, M. Khan, C. Castillo-Chavez, C. Romero-Vivas, and N. Walkers, “Untangling the underlying causes of seasonality of dengue and chikungunya epidemics in a tropical area: Barranquilla, CO,” Agosto 2015, Conferencia presentada en Second International and Interdisciplinary Workshop on Mathematical Modeling, Ecology, Evolution and Dynamics of Dengue and other Related Diseases, Villa de Leyva, Colombia. 76, 91

- [14] “Base de datos disponible on-line.” [Online]. Available: <http://institucional.ideam.gov.co/jsp/index.jsf> 77
- [15] J. Suaya, D. Shepard, J. Siqueira, C. Martelli, L. Lum, L. Tan, S. Kongsin, S. Jiamton, F. Garrido, R. Montoya, B. Armien, R. Huy, L. Castillo, M. Caram, B. Sah, R. Sughayyar, K. Tyo, and S. Halstead, “Cost of dengue cases in eight countries in the Americas and Asia: a prospective study,” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 80, no. 5, pp. 846–855, 2009. 81
- [16] K. Tomashek, T. Sharp, and H. Margolis, “Dengue,” CDC’s *Health Information for International Travel: 2014 (Yellow Book)*, 2014. 81
- [17] A. Costero, J. Edman, G. Clark, and T. Scott, “Life table study of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Puerto Rico fed only human blood versus blood plus sugar,” *Journal of Medical Entomology*, vol. 35, no. 5, pp. 809–813, 1998. 82
- [18] F. Méndez, M. Barreto, J. Arias, G. Rengifo, J. Muñoz, M. Burbano, and B. Parra, “Human and mosquito infections by dengue viruses during and after epidemics in a dengue–endemic region of colombia,” *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, vol. 74, no. 4, pp. 678–683, 2006. 82
- [19] T. Scott, P. Amerasinghe, A. Morrison, L. Lorenz, G. Clark, D. Strickman, P. Kittayapong, and J. Edman, “Longitudinal studies of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto rico: blood feeding frequency,” *Journal of Medical Entomology*, vol. 37, no. 1, pp. 89–101, 2000. 82

Apéndice

Con los datos recogidos en los experimentos realizados en [6] descritos en la Sección 3, se construyeron las Tablas 4, 5, 8 y 10 dadas en el Apéndice B de [6]. Con cada una de ellas, se ajustó un parámetro entomológico a una función de la temperatura (polinomio de grado entre 3 y 8), usando mínimos cuadrados lineales.

Coeficiente	Tasa de Ovoposición (ε)	Tasa de Mortalidad		Tasa de Transición a Maduro (ν)
		Inmaduros (δ_q)	Maduros (δ_a)	
a_0	-5.400	2.130	8.692×10^{-1}	1.31010^{-1}
a_1	1.800	-3.797×10^{-1}	-1.590×10^{-1}	-5.723×10^{-2}
a_2	-2.124×10^{-1}	2.457×10^{-2}	1.116×10^{-2}	1.164×10^{-2}
a_3	1.015×10^{-2}	-6.778×10^{-4}	-3.408×10^{-4}	-1.341×10^{-3}
a_4	-1.515×10^{-4}	6.794×10^{-6}	3.809×10^{-6}	8.723×10^{-5}
a_5				-3.017×10^{-6}
a_6				5.153×10^{-8}
a_7				-3.420×10^{-10}

Tabla A.1: Coeficientes de los polinomios (A-1) para los parámetros ε , δ_q , δ_a y ν . [6],[7]

En efecto, para cada parámetro, se calculó el polinomio de grado m ,

$$P_m(T) = a_0 + b_1T + \dots + a_mT^m, \quad (\text{A-1})$$

que minimizara el error E dado por (3),

Teniendo en cuenta que el polinomio elegido para cada parámetro no genere valores negativos ni tenga muchos puntos extremos en el rango de temperaturas en estudio, los autores seleccionaron el polinomio de grado 4 para la ovoposición, mortalidad de mosquitos hembra y la mortalidad de la fase acuática, y el de grado 7 para la transición a la fase adulta. Los coeficientes a_i de estos polinomios están dados en la Tabla A.1.

Aunque, para cada parámetro, el polinomio del grado escogido que minimiza el valor de E no necesariamente es único, aún si fuera único, en

presencia del error de redondeo de la estimación, podemos obtener polinomios diferentes. Teóricamente, el polinomio dado en forma centrada y re-escalada (ver (2)) trata de minimizar dicho error de redondeo. Para verificar esto último, pero sobretodo para determinar cuál polinomio es "mejor" (recordemos que ambos tratan de minimizar la función E dada por (3)), calculamos el valor de E para cada una de las dos formas de polinomio usadas para cada parámetro (ver Tabla A.2).

Tipo de Polinomio	Tasa de Ovoposición (ε)	Tasa de Mortalidad (δ_q)		Tasa de Transición a Maduro (ν)
		Inmaduros (δ_q)	Maduros (δ_a)	
Canónico (A-1)	1.7×10^8	604.4	28.152	5×10^9
Centrado (2)	1.0×10^6	604.0	22.028	2×10^6

Tabla A.2: Errores de estimación (3) de los polinomios (2) y (A-1) [6] para los parámetros ε , δ_q , δ_a y ν .

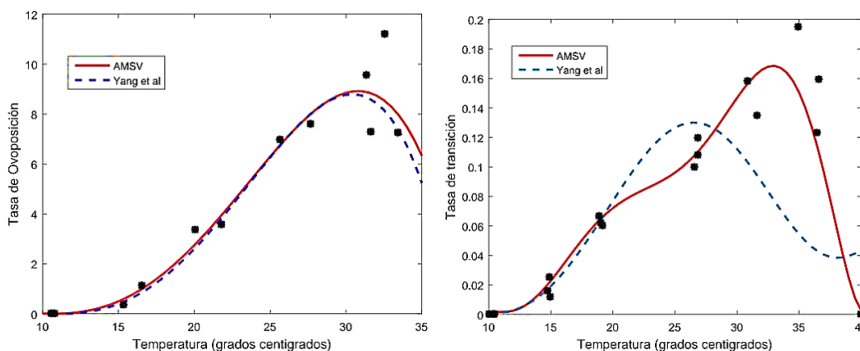


Figura A.1: Comparación de los polinomios estimadores de la tasa de ovoposición y la tasa de transición

Efectivamente, esta tabla de errores de estimación muestra que los polinomios en forma centrada y re-escalada (2) representan mejor los datos de los parámetros obtenidos para cada temperatura. Además, las diferencias tan grandes en los errores de estimación de los polinomios para el primer y último parámetro en la Tabla A.2, parecieran confirmar que hay algún tipo de error en los coeficientes de los polinomios reportados en [6], espe-

cialmente para el último parámetro: tasa de transición a maduro, como se observó en [13], y razón por la cual, para las estimaciones de los parámetros, utilizamos los polinomios estimados en la forma dada por (2). [3]

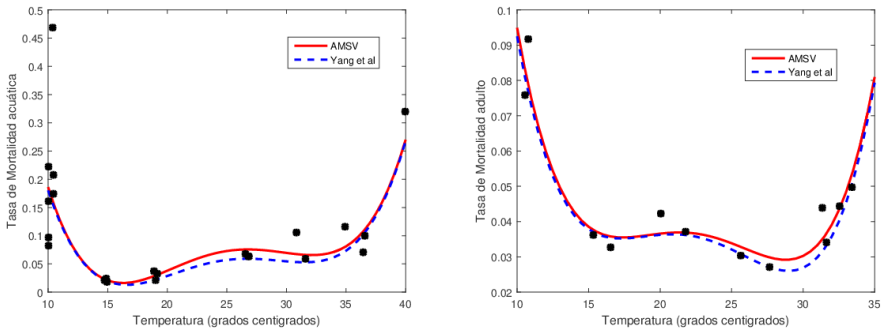


Figura A.2: Comparación de los polinomios estimadores de las tasas de mortalidad (inmaduro y maduro)

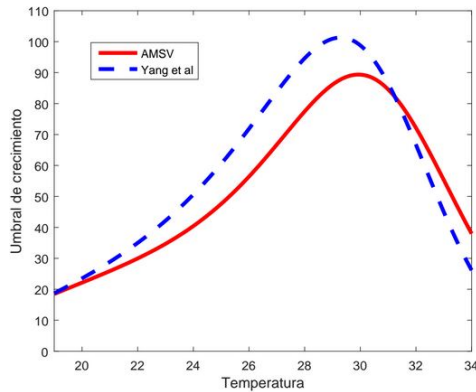


Figura A.3: Comparación del umbral Q dado por los polinomios estimadores de parámetros

Para visualizar lo anterior, las Figuras A.1 y A.2 muestran las gráficas de los polinomios aquí calculados y los reportados por [6]. Observemos que las mayores diferencias aparecen en la estimación de la tasa de transición, sobretodo, en el rango de temperaturas para la ciudad de Cali, siendo el nuestro menor para temperaturas bajas y mayor para las altas; para las

de mortalidad acuática (inmaduros) y de adultos, las diferencias no son tan grandes, siendo la nuestra mayor, y se presentan principalmente alrededor de la temperatura media de Cali, para la primera, y de la más alta, para la segunda, mientras que para la tasa de ovoposición, las diferencias se presentan por encima del rango de la temperatura de Cali, siendo también la nuestra mayor.

En resumen, el efecto de las anteriores diferencias no afectan de la misma forma los umbrales de supervivencia del mosquito determinados por el Modelo 1: Q_0 y Q , con y sin depredación, respectivamente [11].

En los tres casos, para nuestros polinomios, observamos valores menores en la temperaturas bajas, y valores más altos para las temperaturas mayores.

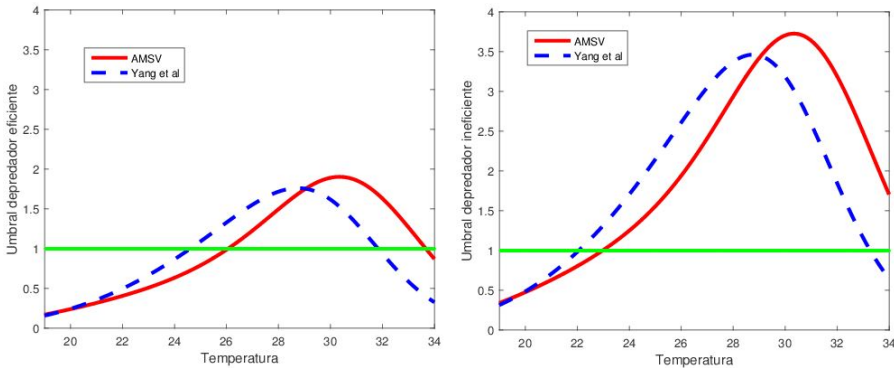


Figura A.4: Comparación del umbral Q_0 (con depredador eficiente e ineficiente) dados por los polinomios estimadores de parámetros

En el caso de umbrales sin depredación (Figura A.3), nuestros polinomios dan valores menores para todo el rango de temperaturas de Cali, aunque, según ambas estimaciones, los polinomios dan valores mucho mas grandes que uno. Para el caso del umbral con un depredador eficiente (Figura A.4-izq.) y uno ineficiente (Figura A.4-der.), los efectos de las diferencias en los polinomios estimadores de los parámetros tienen implicaciones en la determinación del nivel de temperatura para la cual el depredador en cuestión es suficiente para controlar la población de mosquitos, siendo esta temperatura siempre mayor para nuestras estimaciones.