

Análisis del modelo SEIR-SEI de cuatro cepas de dengue, incluyendo infecciones primarias y secundarias

recibido: 29/05/2014
aceptado: 04/06/2014
páginas: 8 – 12

Raúl Isea

Fundación Instituto de Estudios Avanzados
Hoyo de la Puerta
Baruta, República Bolivariana de Venezuela
risea@idea.gob.ve

Resumen- Se propone un modelo SEIR para las poblaciones y un modelo SEI para el vector, que describirán la dinámica de infección considerando cuatro cepas de dengue, incluyendo infecciones primarias y secundarias. Para lograrlo, se ha expuesto una solución analítica de un sistema de 47 ecuaciones diferenciales. Este modelo sería el más completo que se haya planteado en la literatura científica para describir una epidemia de dengue.

Palabras clave: dengue, SEIR, SEI, modelo epidemia

I. INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral que se encuentra en las regiones tropicales y subtropicales del planeta, donde se estima que entre 2.500 y 3.000 millones de personas están en riesgo de contraerla [1]. De hecho, desde 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha clasificado el dengue como la décima causa principal de muerte entre todas las enfermedades infecciosas que prevalecen en el mundo [2].

El dengue se transmite principalmente por la picadura de mosquitos hembra infectados *Aedes aegypti*, y también se ha asociado con otras especies como el *Ae. albopictus*, *Ae. polynesiensis* y *Ae. scutellaris* [3]. El dengue tiene cuatro cepas denominadas Dengue I a IV [1, 2]. La forma más común es el dengue clásico, cuya infección es causada por una de las cepas. Cuando las personas son reinfectadas, es decir, sucede una infección secundaria, se presenta el dengue hemorrágico [1, 2].

El primer caso de dengue ocurrió en Australia en 1954; se observaron brotes similares en Filipinas y posteriormente se extendió a Vietnam, Tailandia y otros países asiáticos [4]. La primera epidemia de dengue en las Américas ocurrió en Cuba en 1981, causada por una cepa asiática del Dengue II [5].

Debido a la falta de medicamentos y vacunas eficaces contra el dengue se deben implementar programas eficaces para ayudar a prevenir la enfermedad, y por esa razón, se están desarrollando una amplia gama de modelos matemáticos para

describir y caracterizar la dinámica de la transmisión del dengue [6-8].

El ejemplo clásico de modelos matemáticos es el modelo SIR, que indica que existen tres poblaciones significativas para ser examinadas: la población susceptible a una enfermedad dada (S), la población que está infectada con la enfermedad (I), y la población que se recupera de la enfermedad (R). Aguilar et al. [9] plantean un modelo donde se incluyen cuatro cepas e indican solo el resultado cuando las integraron numéricamente, empleando para ello el modelo SIR.

Se debe tener presente que en el caso de los virus, cualquier modelo matemático ha de incluir la incubación o período de latencia que se produce justo antes de la infección. En este caso, el modelo se denomina SEIR, donde E representa la población que está expuesta a la enfermedad. En el caso del dengue, el tiempo de exposición es de aproximadamente ocho a nueve días antes de la manifestación de la enfermedad una vez que se transmite por un mosquito infectado [10].

Nuestro modelo propone una solución analítica de un sistema de 47 ecuaciones diferenciales que detallan la dinámica de la transmisión del dengue considerando las cuatro cepas. Además, se tomaron en cuenta las infecciones secundarias. En el caso del mosquito (vector), se empleó un modelo SEI para describirlo. Este modelo es una extensión del planteado por Janreung y Chinviriyasit publicado en 2014 [11], y estimamos que se trata del análisis más completo para explicar brotes epidémicos de dengue.

II. MODELO MATEMÁTICO

El modelo se basa inicialmente en el recientemente planteado por Janreung y Chinviriyasit [11], que resuelve un sistema con 17 ecuaciones diferenciales. En nuestro modelo (Fig. 1), la población la representamos con N, y se subdivide en varias subpoblaciones de acuerdo con los siguientes supuestos:

-El modelo plantea una población de seres humanos (huésped) y de vectores (mosquitos) distribuidos uniformemente, de modo que cada picada de mosquito es probable que pueda transmitir el virus a los seres humanos, independientemente del tipo de cepas.

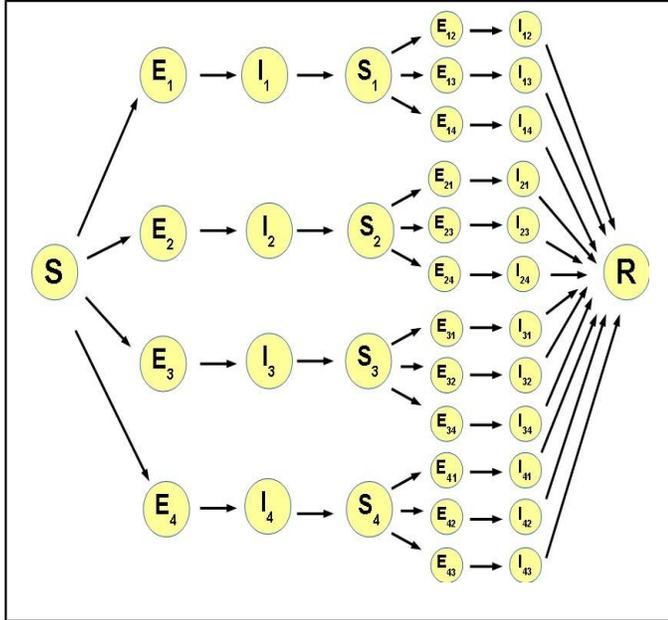


Fig. 1. Modelo comportamental de la población huésped-vector utilizado en nuestro modelo SEIR (véase el texto de la nomenclatura).

- La población humana en el momento t se divide en 38 subpoblaciones. La población susceptible se expone a una infección por una cepa dada y la denotaremos por E_i , donde $i=1$ a 4 que es el índice para indicar a una de las cuatro cepas. Posteriormente, estos individuos se infectarán y lo denotaremos como I_i . La infección secundaria se produce cuando un individuo ya infectado se infecta con otra cepa, y en este caso, la población está expuesta a la segunda infección, a la cual denotaremos como E_{ij} . Entre todas ellas habrá una población que se infectará y la vamos a identificar como I_{ij} (recordemos que el segundo índice representa la infección secundaria, mientras que el primero representa una infección primaria, con la condición $i \neq j$). Finalmente la población humana se recupera, y se representa con R. La población total (N) será igual a:

$$N = S + E_1 + E_2 + E_3 + E_4 + I_1 + I_2 + I_3 + I_4 + S_1 + S_2 + S_3 + S_4 + E_{12} + E_{13} + E_{14} + E_{21} + E_{23} + E_{24} + E_{31} + E_{32} + E_{34} + E_{41} + E_{42} + E_{43} + I_{12} + I_{13} + I_{14} + I_{21} + I_{23} + I_{24} + I_{31} + I_{32} + I_{34} + I_{41} + I_{42} + I_{43} + R$$

- La población total del mosquito (vector) se denota con M y se divide en nueve clases. La primera es S_v lo que representa

la población de mosquitos susceptibles de portar el virus. Las siguientes cuatro describen los mosquitos que están expuestos al virus del dengue y están indicadas por E_{vi} . Las últimas cuatro, correspondientes a los mosquitos infectados, se designan con I_{vi} . De manera que tenemos:

$$M = S_v + E_{v1} + E_{v2} + E_{v3} + E_{v4} + I_{v1} + I_{v2} + I_{v3} + I_{v4}$$

- También se considera que los mosquitos infectados no se pueden recuperar, como ya se ha establecido en la literatura científica [9, 11].

Por último, vamos a modelar el sistema con un conjunto de 47 ecuaciones diferenciales que están escritas como sigue:

$$\frac{dS}{dt} = \mu(N - S) - \sum_{i=1}^4 S \frac{\beta}{N} I_{vi} \quad (1)$$

$$\frac{dE_i}{dt} = S \frac{\beta}{N} I_{vi} - (\sigma + \mu) E_i \quad (2)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \sigma E_i - (\gamma + \mu) I_i \quad (3)$$

$$\frac{dS_i}{dt} = \gamma I_i - S_i \frac{\beta}{N} \sum_{j=1, j \neq i}^4 I_{vj} - \mu S_i \quad (4)$$

$$\frac{dE_{ij}}{dt} = S_i \frac{\beta}{N} I_{vj} - (\sigma + \mu) E_{ij} \quad (5)$$

$$\frac{dI_{ij}}{dt} = \sigma E_{ij} - (\gamma + \mu) I_{ij} \quad (6)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma \sum_{j=1, j \neq i}^4 I_{ij} - \mu R \quad (7)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = M - S_v \frac{\beta_v}{N} \left(\sum_{i=1}^4 I_i + \rho \sum_{j=1, j \neq i}^4 I_{ij} \right) - \mu S_v \quad (8)$$

$$\frac{dE_{vi}}{dt} = S_v \frac{\beta_v}{N} \left(I_i + \rho \sum_{j=1, j \neq i}^4 I_{ij} \right) - (\sigma_v + \mu_v) E_{vi} \quad (9)$$

$$\frac{dI_{vi}}{dt} = \sigma_v E_{vi} - (\gamma_v + \mu_v) I_{vi} \quad (10)$$

donde i representa cada cepa, $i=1$ a 4, y ρ es la tasa de infecciones secundarias que contribuyen a la intensidad de la enfermedad [12]. Por supuesto, el mejor valor de ρ se calcula según el número de brotes de epidemias observados en cada área geográfica.

$$S' = \frac{\mu N^2}{\mu N + \beta I'_v} = \frac{N}{1 + \frac{\beta I'_v}{\mu N}}$$

$$E'_1 \equiv E' = \frac{\mu \beta N I'_v}{(\sigma + \mu)(\mu N + \beta I'_v)}$$

$$I'_1 \equiv I' = \frac{\beta N \mu \sigma I'_v}{(\sigma + \mu)(\mu N + \beta I'_v)(\mu + \gamma)}$$

$$S'_v = \frac{MN}{\mu_v N + \beta_v I'}$$

$$E'_{vi} \equiv E'_v = \frac{M \beta_v}{(\mu_v N + \beta_v I')(\sigma_v + \mu_v)} I'$$

$$I'_{vi} \equiv I'_v = \frac{M \sigma_v \beta_v}{(\mu_v N + \beta_v I')(\sigma_v + \mu_v)(\gamma_v + \mu_v)} I'$$

Modelo 2. Dos capas.

Aquí los valores de i son 1 y 2 y los términos distintos de cero son $S', E'_1, E'_2, I'_1, I'_2, S'_1, S'_2, E'_{12}, E'_{21}, I'_{12}, I'_{21}, R', S'_v, E'_{v1}, E'_{v2}, I'_{v1}, I'_{v2}$ de modo que en este caso tenemos:

$$S' = \frac{\mu N^2}{D'_1}$$

$$E'_1 = \frac{\mu \beta N I'_{v1}}{(\sigma + \mu)(D'_1)}$$

$$E'_2 = \frac{\mu \beta N I'_{v2}}{(\sigma + \mu)(D'_1)}$$

$$I'_1 = \frac{\mu \sigma \beta N I'_{v1}}{(\sigma + \mu)(\mu + \gamma)(D'_1)}$$

$$I'_2 = \frac{\mu \sigma \beta N I'_{v2}}{(\sigma + \mu)(\mu + \gamma)(D'_1)}$$

$$S'_1 = \frac{\beta \gamma N^2 \mu \sigma I'_{v1}}{(\sigma + \mu)(\mu N + \beta I'_{v2})(\mu + \gamma) D'_1}$$

$$S'_2 = \frac{\beta \gamma N^2 \mu \sigma I'_{v2}}{(\sigma + \mu)(\mu N + \beta I'_{v1})(\mu + \gamma) D'_1}$$

$$E'_{12} = \frac{I'_{v1} \beta^2 \gamma N \mu \sigma I'_{v2}}{(\sigma + \mu)^2 (\mu N + \beta I'_{v2})(\mu + \gamma) D'_1}$$

$$E'_{21} = \frac{I'_{v2} \beta^2 \gamma N \mu \sigma I'_{v1}}{(\sigma + \mu)^2 (\mu N + \beta I'_{v1})(\mu + \gamma) D'_1}$$

$$I'_{12} = \frac{I'_{v1} \beta^2 \gamma N \mu \sigma^2 I'_{v2}}{(\sigma + \mu)^2 (\mu N + \beta I'_{v2})(\mu + \gamma)^2 D'_1}$$

$$I'_{21} = \frac{I'_{v2} \beta^2 \gamma N \mu \sigma^2 I'_{v1}}{(\sigma + \mu)^2 (\mu N + \beta I'_{v1})(\mu + \gamma)^2 D'_1}$$

$$S'_v = \frac{MN}{D'_3}$$

$$E'_{v1} = \frac{M \beta_v (I_1 + I_{12})}{D'_3 C_4}$$

$$E'_{v2} = \frac{M \beta_v (I_2 + I_{21})}{D'_3 C_4}$$

$$I'_{v1} = \frac{M \sigma_v \beta_v (I_1 + I_{12})}{D'_3 C_4 C_6}$$

$$I'_{v2} = \frac{M \sigma_v \beta_v (I_2 + I_{21})}{D'_3 C_4 C_6}$$

Y las constantes son:

$$D'_1 \equiv (I'_{v1} + I'_{v2}) \beta + \mu N$$

$$D'_3 \equiv \mu_v N + \beta_v (I_1 + I_2 + \rho (I_{12} + I_{21}))$$

Las constantes C_4 y C_6 mantienen sus definiciones originales.

Solución numérica:

En la tabla 1 se muestran los valores numéricos y los parámetros utilizados en la simulación: el resultado de la integración numérica se muestra en la figura 2. La figura 2(a) corresponde a la resolución del sistema considerando cuatro cepas en el intervalo de 30 días. La solución obtenida cuando se consideran dos cepas se muestra en la figura 2(b). Ambas simulaciones son muy similares.

IV. CONCLUSIONES

Hemos desarrollado un modelo SEIR-SEI para describir la dinámica de transmisión del dengue considerando cuatro cepas y teniendo en cuenta tanto infecciones primarias como secundarias, una extensión del modelo propuesto en la

literatura donde examinaban la solución analítica con dos cepas. Hemos encontrado que este modelo tiene dos puntos de equilibrio: el punto de equilibrio de infección que definiremos como Punto 1, y el punto de equilibrio endémico de la enfermedad que denotaremos como Punto 2. Es interesante indicar que el modelo analizado con cuatro cepas de dengue es muy similar al modelo descrito con dos cepas (véase la figura 2), por lo tanto llegamos a la conclusión de que es innecesario realizar estudios analíticos con cuatro cepas de dengue teniendo presente infecciones primarias y secundarias, ya que es suficiente para estimar una solución a partir de solo dos cepas diferentes.

AGRADECIMIENTOS

El autor desea expresar su sincero agradecimiento a los profesores Karl Lonngren y Johan Hoebeke por su ayuda incondicional y los comentarios sobre el manuscrito.

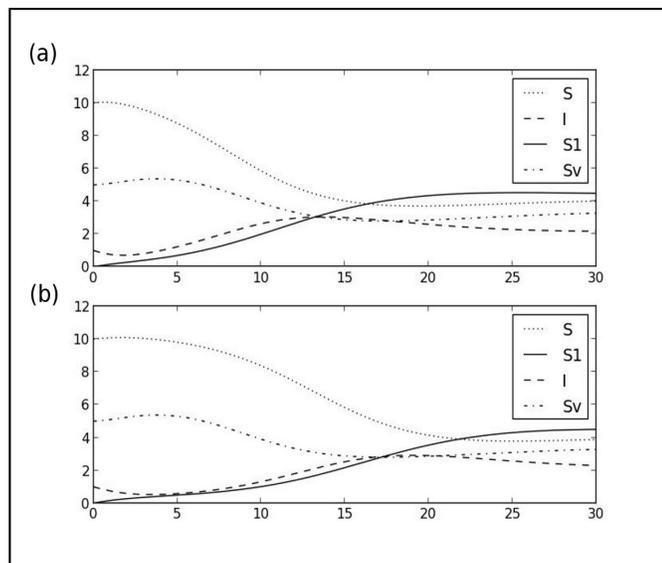


Fig. 2. La solución numérica de este modelo con (a) cuatro cepas y (b) dos cepas de acuerdo con la tabla 1 de valores. S representa la población susceptible, I es igual a la suma de $I_1+I_2+I_3+I_4$. S_1 se refiere a los seres humanos expuestos a la cepa 1, y Sv es la población total de mosquitos susceptibles de las cepas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[1] I. Kurane and T. Takasaki, “Dengue fever and dengue hemorrhagic fever: challenges of controlling an enemy still at large,” *Rev. Med. Virol.* Vol. 11, pp. 301-311 (2001).
[2] A. Seijo, “El dengue como problema de salud pública,” *Arch. Argent. Pediatr.*, vol. 99, pp. 510-521 (2001).
[3] L. A. Hill, J. B. Davis, G. Hapgood, P. I. Whelan, G. A. Smith, S. A. Ritchie, R. D. Cooper, and A.F. van den Hurk, “Rapid Identification of *Aedes albopictus*, *Aedes scutellaris*, and *Aedes aegypti* Life Stages

Using Real-time Polymerase Chain Reaction Assays,” *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 79(6), pp. 866–875 (2008).
[4] S.B. Halstead, “The XXth Century dengue pandemic: need for surveillance and research,” *World Health Stat Q*, vol. 45, pp. 292-298 (1992).
[5] G. Kourí, M.G. Guzmán, J. Bravo J, “Hemorrhagic dengue in Cuba: history of an epidemic,” *Bulletin of the Pan American Health Organization*, vol. 20, pp. 24-30 (1986).
[6] H. S. Rodrigues, M. T. Monteiro, D. F. Torres, “Vaccination models and optimal control strategies to dengue,” *Math Biosci*, vol. 247, pp. 1-12 (2014).
[7] G. Chowell, R. Fuentes, A. Olea, X. Aguilera, H. Nesse, J. M. Hyman, “The basic reproduction number R_0 and effectiveness of reactive interventions during dengue epidemics: the 2002 dengue outbreak in Easter Island, Chile,” *Math Biosci Eng.*, vol. 10, pp. 1455-1474 (2013).
[8] M. Canals, C. González, A. Canals, D. Figueroa, “Dinámica epidemiológica del dengue en Isla de Pascua,” *Rev. chil. Infectol.*, vol.29, pp. 388-394 (2012).
[9] M. Aguilar, B.W. Kooic, F. Rochaa, P. Ghaffari, N. Stollenwerk, “How much complexity is needed to describe the fluctuations observed in dengue hemorrhagic fever incidence data?,” *Ecological Complexity*, vol. 16, pp. 31–40 (2013).
[10] M. Chan, M.A. Johansson, “The Incubation Periods of Dengue Viruses,” *PLoS ONE*, vol. 7(11), pp. E50972 (2012).
[11] S. Janreung and W. Chinviriyasit, “Dengue Fever with Two Strains in Thailand,” *IJAPM.*, vol. 4, pp. 55-61 (2014).
[12] A. Korobeinikov, “Global Properties of SIR and SEIR Epidemic Models with Multiple Parallel Infectious Stages,” *Bull Math Biol.*, vol. 71, pp. 75–83 (2009).

TABLA 1. PARÁMETROS EMPLEADOS EN LA RESOLUCIÓN NUMÉRICA DEL MODELO SEIR-SEI

Variables	Descripción	Valor
S	Población susceptible a cualquiera de las cuatro cepas	$S(0) = 10$
β	Tasa de infección de la enfermedad en el huésped	0.9
βv	Tasa de infección en el vector	1.0
S_i	Población humana susceptible a la cepa i	$S_1 = 1, S_2=S_3=S_4=0$
E_i	Población humana expuesta a la cepa i	Todos los valores son cero
I_i	Población humana infectada con la cepa i	$I_1 = 5, I_2=I_3=I_4=0$
E_{ij}	Población humana infectada con la cepa i, y expuesta a la cepa j	Todos los valores son cero
I_{ij}	Población humana infectada con la cepa i, e infectada con la cepa j	Todos los valores son cero
S_{ij}	Población humana susceptible a las cepas i y j	Todos los valores son cero
Sv	Población de mosquitos susceptible a cualquiera de las cepas	1
Evi	Mosquitos expuestos a la cepa i	Todos los valores son cero
Ivi	Población de mosquitos infectados con la cepa i	Todos los valores son cero