



Título del artículo.

Dinámica de transmisión del dengue clásico introduciendo mosquitos genéticamente modificados.

Título del artículo en idioma Inglés.

Transmission dynamics of classical dengue by introducing genetically modified mosquitoes.

Autores.

Jair Pineda Pineda, Juan Carlos Hernández-Gómez

Referencia bibliográfica:

MLA

Pineda Pineda, Jair, Juan Carlos Hernández-Gómez. "Dinámica de transmisión del dengue clásico introduciendo mosquitos genéticamente modificados". *Tlamati* 7.2 (2016): 9-14. Print.

APA

Pineda Pineda, J. y Hernández-Gómez, J. C. (2016). Dinámica de transmisión del dengue clásico introduciendo mosquitos genéticamente modificados. *Tlamati*, 7(2), 26-30

ISSN: 2007-2066.

Publicado el 30 de Junio del 2016

© 2016 Universidad Autónoma de Guerrero

Dirección General de Posgrado e Investigación

Dirección de Investigación

TLAMATI, es una publicación trimestral de la Dirección de Investigación de la Universidad Autónoma de Guerrero. El contenido de los artículos es responsabilidad exclusiva de los autores y no refleja de manera alguna el punto de vista de la Dirección de Investigación de la UAGro. Se autoriza la reproducción total o parcial de los artículos previa cita de nuestra publicación.



Dinámica de transmisión del dengue clásico introduciendo mosquitos genéticamente modificados

Jair Pineda Pineda^{1*}
 Juan Carlos Hernández-Gómez¹

¹ Universidad Autónoma de Guerrero. Unidad Académica de Matemáticas Nodo Acapulco. Carlos E. Adame No. 54. Col. La Garita. CP. 39750. Acapulco, Guerrero, México. +52 (747) 44 487 2500

*Autor de correspondencia
 jair.uag@gmail.com

Resumen

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda de etiología viral, transmitida por mosquitos del Género *Aedes*. Se conocen cuatro serotipos distintos de virus, identificados como DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. En años recientes, la transmisión del dengue ha aumentado de manera significativa y se ha convertido en un gran problema de salud pública. Aunado a esto, en los últimos años se ha visto que los mosquitos transmisores se han adaptado a mayores altitudes y rangos de temperatura, lo que ha provocado la aparición de brotes epidémicos en regiones del planeta donde antes no se habían registrado. En la actualidad se han explorado diversos métodos de control para esta enfermedad, entre los cuales se tienen: el control químico, mediante el cual se pone en contacto el mosquito transmisor del virus (*Aedes Aegypti* o *Aedes Albopictus*) con algún químico que lo mata en alguna de sus etapas de desarrollo; el control físico, mediante el cual se emplean instrumentos que evitan el contacto entre los mosquitos y los seres humanos; el control biológico, mediante el cual se introduce organismo que compite o depreda, o bien al mosquito o al virus; y en años más recientes se ha explorado la posibilidad de introducir mosquitos genéticamente modificados que al introducirse en una población de mosquitos "nativos" procrean larvas incapaces de alcanzar su etapa adulta. En este trabajo de investigación se propone un modelo matemático que permite estudiar el efecto de la introducción de un mosquito genéticamente modificado como medida de control para la diseminación del dengue.

Palabras clave: dengue, mosquitos, control

Abstract

Dengue is a severe infectious disease of viral etiology, transmitted by *Aedes* genre mosquitoes. Four different viruses serotypes, identified as DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4 are known. In recent years, dengue transmission has increased significantly and has become a major public health problem. In addition to this, in recent years, dengue transmitting mosquitoes have adapted to higher altitudes and temperature ranges, situation which has led to the emergence of outbreaks in regions of the world where none dengue cases had been reported. Currently, it have been explored various control methods for this disease, among which are, as follows: chemical control, through which the mosquitoes that transmits the virus (*Aedes aegypti* or *Aedes albopictus*) made contact with a chemical substance that kills some of their stages of development; physical control used as instrument that prevent contact between mosquitoes and humans; biological control, where organisms that function as competitive agents or preys are introduced, either in the mosquito or in the virus; and in more recent years, the further possibility of introducing genetically modified mosquitoes that when introduced into a population of "native" mosquito larvae breed, these mosquitoes are unable to reach their adult stage. In this research a mathematical model to study the effect of the introduction of a genetically modified as a control measure for the spread of dengue mosquito is proposed .

Keywords: dengue, mosquitoes, control

Como citar el artículo:

Pineda Pineda, J. y Hernández-Gómez, J. C. (2016). Dinámica de transmisión del dengue clásico introduciendo mosquitos genéticamente modificados. *Tlamati*, 7(2), 26-30.

Introducción

Las enfermedades infecciosas han sido un mal que ha aquejado a la humanidad desde sus inicios. El estudio de las enfermedades como fenómenos sociales se remonta a la descripción de las primeras plagas que se desarrollaron en épocas tan antiguas como las descritas por Girolamo Fracastoro (1546) desde 2000 a.C. hacia el año 1546, en el libro *De contagione et contagiosis morbis et eorum curatio* (Gaynes, 2011), en donde describe algunas enfermedades que podían calificarse como contagiosas. Sin embargo, su mayor contribución se dio en establecer claramente el concepto de enfermedad contagiosa, en donde propone una forma de contagio secundaria a la transmisión y en identificar al menos tres formas de infección posibles:

- por contacto directo,
- por contacto con objetos infectados, y
- por inspiración del aire.

Daniel Bernouilli en 1760 establece uno de los primeros modelos matemáticos aplicado a una epidemia. Se trataba de un modelo para la viruela en el que demostraba cómo la vacunación, a base de la inoculación de pus en el organismo, era eficaz para gente sana (Wallace, 2013). En el siglo XX, William Heaton formuló un modelo discreto analizando la epidemia de sarampión en Inglaterra. Su estudio fue bastante relevante debido a que fue el primero en considerar que la incidencia de una enfermedad está relacionada con las densidades de la población sana y la población infectada.

Los modelos matemáticos pueden ayudarnos a predecir el curso de una epidemia dentro de una población, nos proporcionan herramientas para determinar valores umbrales, los cuales nos van a ayudar a determinar bajo qué condiciones es latente o no, el brote de una epidemia (van den Driessche y Watmough, 2002). Cuando se trata de enfermedades endémicas, los modelos matemáticos nos brindan información sobre cómo podemos controlar el desarrollo de dicha enfermedad, dado que los factores de la endemia son locales y las autoridades sanitarias pueden determinar los factores a tomar en cuenta que estén relacionados y que pueden ser manipulados para evitar dicho brote. Un caso particular de endemia es el dengue, dado que no existe vacuna para esta enfermedad es potencialmente peligrosa

En 1927, W. O. Kermack y A. G. McKendrick crearon el modelo SIR (Susceptible, Infectado, Recuperado), que considera una enfermedad que se desarrolla a lo largo del tiempo y en únicamente tres clases de individuos (población susceptible, población infectada y población recuperada y sin tomar en cuenta los eventos demográficos (Esteva, 2002), de acuerdo a las formulas (1), (2) y (3).

$$dS/dt = -\beta SI \quad (1)$$

$$dI/dt = \beta SI - \gamma I \quad (2)$$

$$dR/dt = \gamma I \quad (3)$$

Donde β es la tasa de infectividad efectiva y γ la tasa de recuperación.

El modelo de Kermack-MacKendrick (Kermack y McKendrick, 1927; Esteva, 2002) no contempla la dinámica vital (nacimientos y muertes). Ahora, si consideramos un modelo con dinámica vital, donde denotamos con μ a la tasa de nacimiento y mortalidad y con N al tamaño total de la población, es decir $N = S + I + R$, el modelo es el siguiente, de acuerdo a las formulas (4), (5) y (6):

$$dS/dt = \mu N - \beta SI - \mu S \quad (4)$$

$$dI/dt = \beta SI - \gamma I - \mu I \quad (5)$$

$$dR/dt = \gamma I - \mu R \quad (6)$$

Plantear y hacer el análisis de un modelo de este tipo nos permitirá estudiar la dinámica del dengue al introducir mosquitos genéticamente modificados y poder concluir sobre la pertinencia de introducirlos.

Hipótesis del modelo

Comenzaremos considerando que la población de humanos al tiempo t se divide en tres clases, susceptibles $S(t)$, infecciosos $I(t)$ y recuperados $R(t)$ y nos referiremos a los humanos como *huéspedes*. La población de moscos, a los cuales nos referiremos como *vectores*, la dividiremos en dos, los mosquitos susceptibles $M_s(t)$ y los mosquitos infecciosos $M_i(t)$. Para plantear el modelo consideraremos las siguientes hipótesis:

- El dengue se transfiere a huéspedes susceptibles por picadura de vectores infectados por el virus del dengue.
- El virus se transfiere a vectores susceptibles por contacto con sangre de huéspedes infecciosos.
- Los huéspedes infectados adquieren inmunidad permanente (de por vida), una vez recuperados.
- Los huéspedes son infecciosos sólo durante el tiempo que permanecen en la clase de infectados.
- Los vectores son infecciosos desde que adquieren el virus hasta su muerte.
- No hay transmisión vertical en ninguno de los infectados (huéspedes o vectores).
- La población de huéspedes es constante, es decir, la tasa de natalidad y mortandad son iguales y la denotaremos como μ , por lo tanto $N = S(t) + I(t) + R(t)$ para todo t .
- La población de vectores presenta una componente de competencia dentro de la misma especie (intraespecie), en la cual $M(t) = M_s(t) + M_i(t)$, para todo t .
- Sólo se tiene un tipo de cepa del virus (o el comportamiento de todas las cepas es el mismo).
- Los parámetros del sistema son constantes.

Planteamiento del modelo

$$\Omega = \{(S, I, R, M_s, M_i) \in \mathcal{R}^5 \mid S > 0, I \geq 0, R \geq 0, M_s > 0, M_i \geq 0\}$$

Definición 1. Definimos el espacio de variables Ω como

Definición 2. Definimos el espacio de parámetros Γ

$$\Gamma = \{(\mu, \sigma, \kappa, \alpha, \varepsilon, \lambda, \beta) \in \mathcal{R}^7 \mid \mu > 0, \sigma \geq 0, \kappa \geq 0, \alpha > 0, 0 \leq \varepsilon \leq 1, \lambda \geq 0, \beta > 0\}$$

De esta forma proponemos el siguiente modelo en el cual hemos prescindido de la variable temporal a fin de simplificar la escritura:

$$\begin{aligned} dS/dt &= \mu N - \sigma SM_i/M - \mu S \\ dI/dt &= \sigma SM_i/M - \mu I - \kappa I \\ dR/dt &= \kappa I - \mu R \\ dM_s/dt &= \alpha(1-\varepsilon)M - \beta M_s^2 - \lambda M_s/N - \beta M_s M_i \\ dM_i/dt &= \lambda M_s/N - \beta M_i^2 - \beta M_s M_i \end{aligned} \quad (1)$$

El cuál es nuestro modelo de estudio, y sus parámetros son los mostrados en la tabla 1.

Tabla 1. Parámetros del sistema

Parámetro	Tasa
μ	de natalidad y mortandad de huéspedes
σ	de infectividad efectiva de los huéspedes debida a los vectores
κ	de recuperación de los huéspedes infectados
α	de natalidad de los vectores
β	de mortandad de los vectores
λ	de infectividad efectiva de los vectores debida a los huéspedes
ε	de introducción de vectores genéticamente modificados

Así, se pueden demostrar los siguientes resultados:

Teorema 1. Dado el sistema de ecuaciones diferenciales (véase sistema de ecuaciones 1), se tiene que son puntos de equilibrio en Ω (véase ecuación 2):

$$E_1 = \left(N, 0, \frac{\alpha(1-\varepsilon)}{\beta}, 0 \right) \quad (2)$$

Siempre y cuando (véase ecuación 3)

$$E_2 = (S_2, I_2, M_{s2}, M_{i2}) \quad (3)$$

Donde (véanse ecuaciones 4 y 5)

$$S_2 = - \frac{N(\kappa\alpha(\varepsilon - 1) + \mu(\alpha(\varepsilon - 1) - \lambda))}{\lambda(\sigma + \mu)} \quad (4)$$

$$I_2 = - \frac{N\mu(\kappa\alpha(\varepsilon - 1) + \alpha\mu(\varepsilon - 1) + \lambda\mu)}{\lambda(\kappa + \mu)(\sigma + \mu)} \quad (5)$$

Siempre que $0 < \sigma^* < \sigma$ (véase ecuación 6) donde

$$\sigma^* = \frac{\alpha(\varepsilon - 1)(\kappa + \mu)}{\lambda} \quad (6)$$

Teorema 2. El número reproductivo básico del sistema (véanse sistema de ecuaciones 1), está dado por: la ecuación 7:

$$R_0 = \sqrt{\frac{\lambda\sigma}{\alpha(1-\varepsilon)(\kappa + \mu)}} \quad (7)$$

Corolario 1. El punto de equilibrio libre de enfermedad E_1 es localmente asintóticamente estable (véase ecuación 8) si y sólo si

$$\frac{\lambda\sigma}{\alpha(1-\varepsilon)(\kappa + \mu)} < 1 \quad (8)$$

Resultados

Se realizó una estimación de los parámetros y estableciendo las condiciones iniciales del sistema (1) se tienen los siguientes resultados numéricos, los cuales fueron obtenidos mediante el empleo del software Mathematica.

Sin control biológico (véanse tabla 2a, tabla 2b, figura 1a y figura 1b).

Tabla 2a. Parámetros sin control biológico

Parámetro	Valor
N	3,388,769
μ	0.000098
σ	2
κ	1.42
α	3
β	1
λ	0.5
ε	0

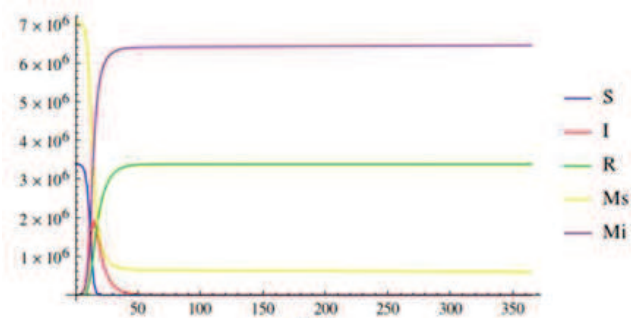


Figura 1a. Parámetros sin control biológico

Tabla 2b. Variables sin control biológico

Variable	Condición Inicial
<i>S</i>	3,388,758
<i>I</i>	10
<i>R</i>	0
<i>Ms</i>	7,051,756
<i>Mi</i>	1,000

Figura 2a. Parámetros con control biológico

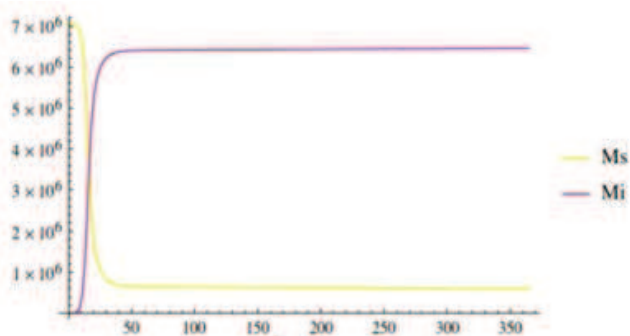
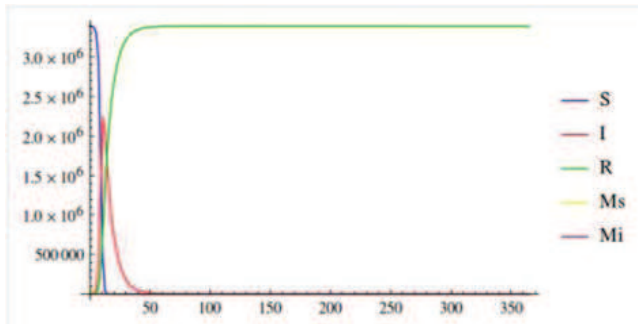


Figura 2b. Variables con control biológico

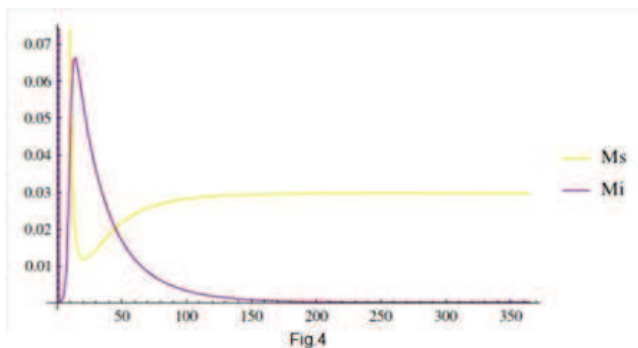


Figura 1b. Variables sin control biológico

Con control biológico (véanse tabla 3a, tabla 3b, figura 2a y figura 2b).

Con control biológico parcial (véanse tabla 4a, tabla 4b y figura 3a).

Tabla 3a. Parámetros con control biológico

Parámetro	Valor
<i>N</i>	3,388,769
μ	0.000098
σ	2
κ	1.42
α	3
β	1
λ	0.5
ϵ	0.99

Tabla 4a. Parámetros con control biológico parcial

Parámetro	Valor
<i>N</i>	3,388,769
<i>m</i>	0.000098
<i>s</i>	2
<i>k</i>	1.42
<i>a</i>	3
β	1

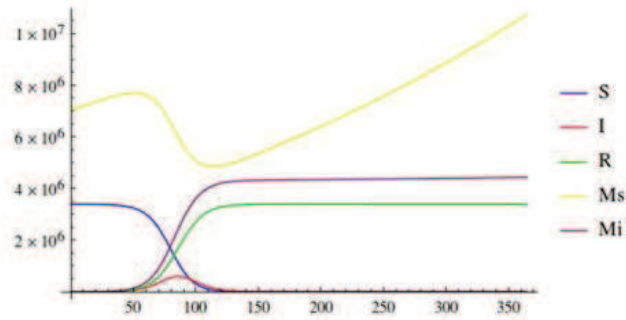
Tabla 3b. Variables con control biológico

Variable	Condición Inicial
<i>S</i>	3,388,758
<i>I</i>	10
<i>R</i>	0
<i>Ms</i>	7,051,756
<i>Mi</i>	1,000

Tabla 4b. Variables con control biológico

Variable	Condición Inicial
<i>S</i>	3,388,758
<i>I</i>	10
<i>R</i>	0
<i>Ms</i>	7,051,756
<i>Mi</i>	1,000

Figura 3a. Parámetros con control biológico parcial



Conclusiones

Después de analizar las gráficas sin control biológico y con control biológico podemos concluir que el control biológico mediante la introducción de vectores genéticamente modificados es una buena alternativa a los demás controles, además de no afectar otras especies como es el caso de los controles químicos. Faltaría hacer un estudio más minucioso sobre los valores de los parámetros para calibrar el modelo y poder decidir hasta que valor del parámetro de introducción del vector genéticamente modificado es factible el control.

Agradecimientos

Al Programa de Mejoramiento al Profesorado (PROMEPE) por el apoyo al proyecto “Modelación Matemáticas de Procesos Epidemiológicos en el Estado de Guerrero”, UAGRO-PTC-029.

Referencias.

- Gaynes, R. (2011). Girolamo Fracastoro and Contagion in Renaissance Medicine. *Germ Theory*. Washington, DC. ASM Press, 45-61.
- Wallace, H. (2013). Mosquitos Genéticamente Modificados: Preocupaciones Actuales. Third World Network.
- Kermack, W. O. y McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London Series A*. 115:700-721
- Esteva, L. (2002). Clásicos de la Biología Matemática: El Modelo de Kermack- McKendrick o cómo Predecir el Curso de una Epidemia, Siglo XXI Editores, 135-153.
- van den Driessche, P. y Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180, 29-48.