

Modelado matemático con datos de temperatura para estudiar el riesgo de brotes de dengue en España a partir de casos importados



Javier Del Águila Mejía MD, MPH

Doctorando, Universidad Autónoma de Madrid (UAM)

Investigador Rio Hortega, Centro Nacional de Epidemiología, ISCiii. Madrid, Spain

Juan de Mata Donado Campos MD, MPH, PhD

Profesor asociado. Dto. Medicina Preventiva y Salud Pública y Microbiología. Facultad de Medicina. UAM

Fernando Morilla García PhD

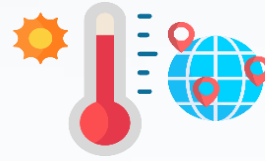
Catedrático. Dto. de Informática y Automática. Escuela Técnica Superior de Ingeniería Informática. UNED



ARBOVIROSIS
(*Aedes albopictus/aegypti*)



50%
Expuesta



Globalización
Cambio climático



4 CEPAS VIRALES DENV 1-4

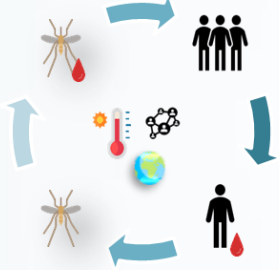


80% ASINTOMÁTICOS
20% CLÍNICA LEVE
~1% FIEBRE HEMORRÁGICA



NO EXISTE TRATAMIENTO ESPECÍFICO
VACUNAS EN DESARROLLO E IMPLEMENTACIÓN

Transmission dynamics



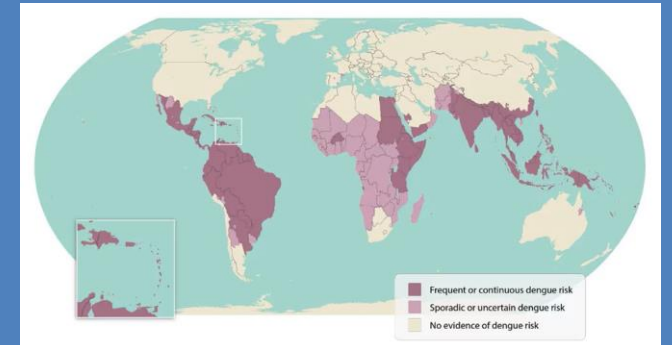
Social-ecological Risk Factors



COMPLEXITY One Health



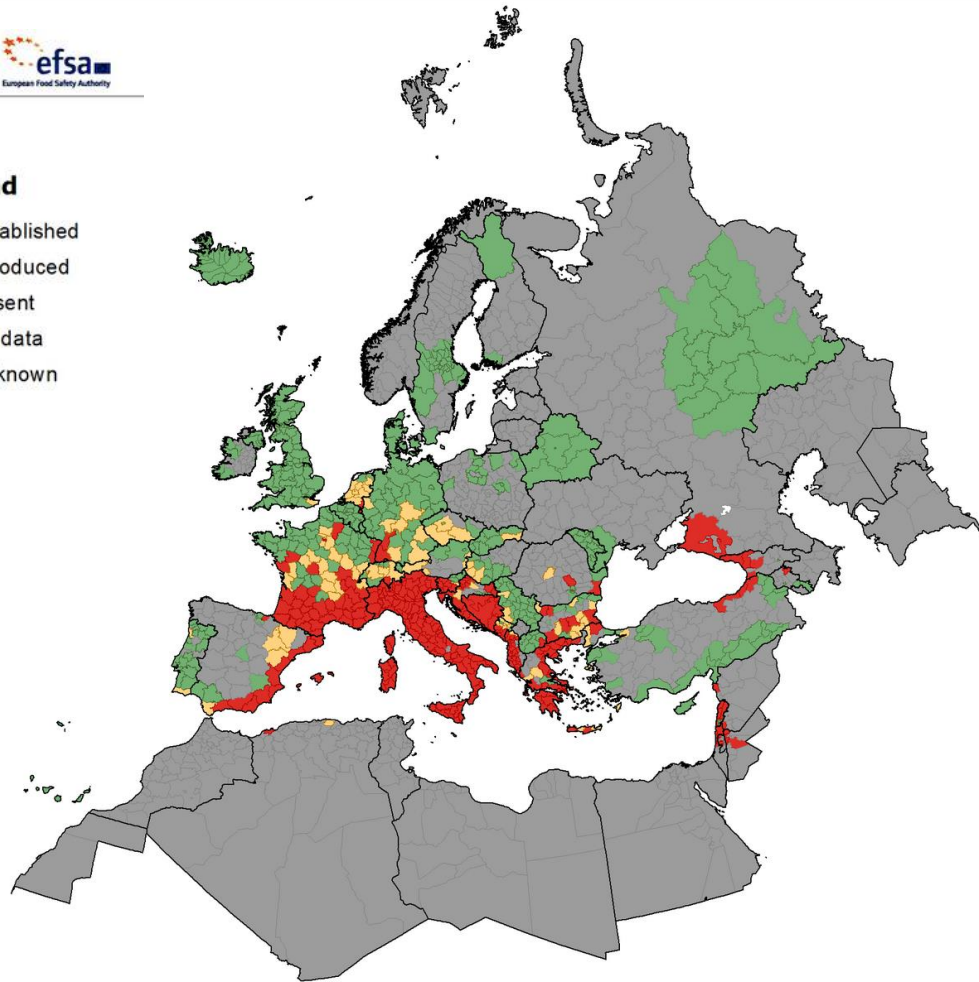
INTRODUCCIÓN



Aedes albopictus - current known distribution: June 2018

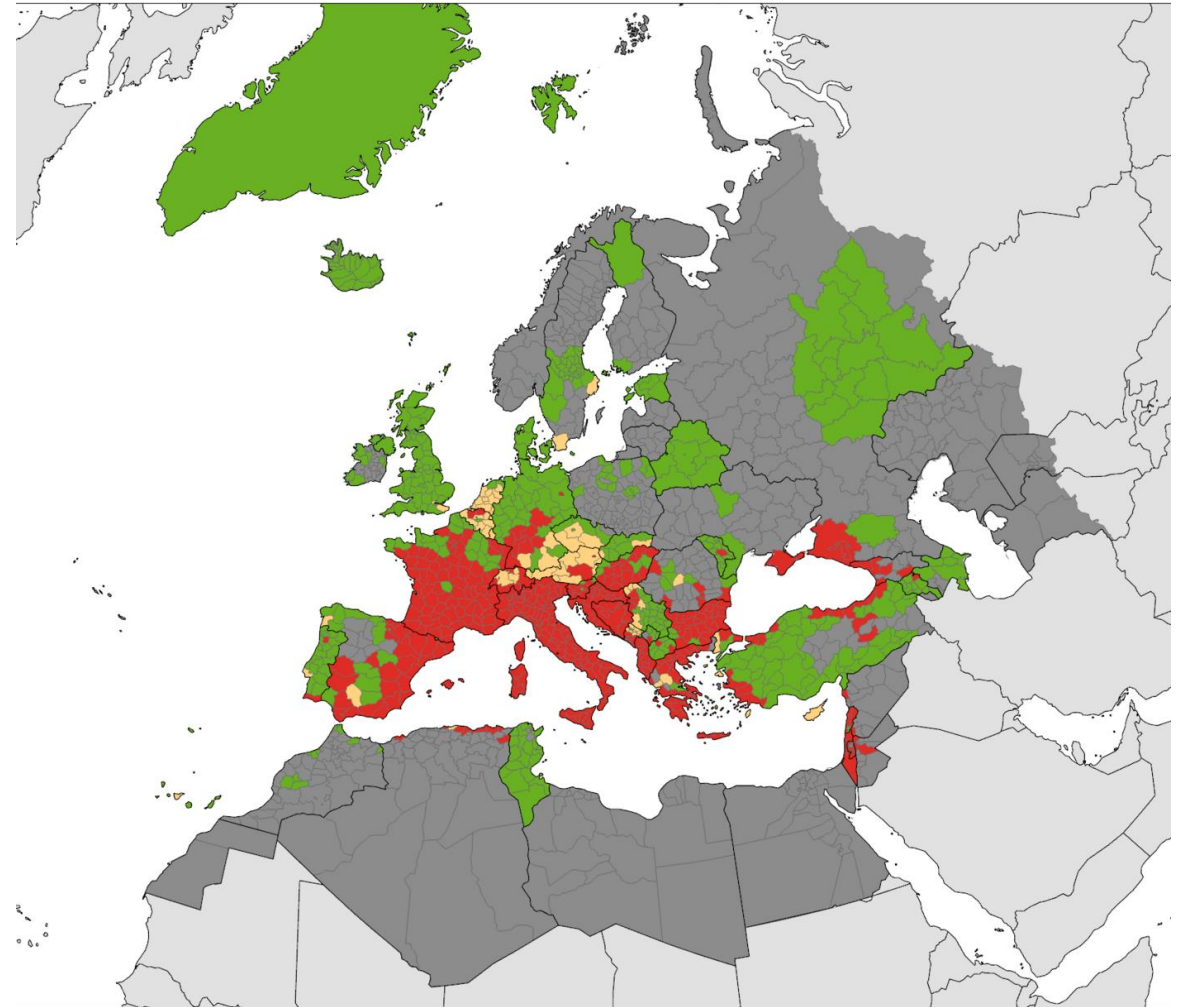
Legend

- Established
- Introduced
- Absent
- No data
- Unknown



2018. Data presented in this map is collected through the VectorNet project. The maps are validated by designated external experts prior to publication. Please note that the depicted data do not reflect the official administrative boundaries of the countries. * Countries/Regions are displayed at different scales to facilitate their visualization. Administrative boundaries: ©EuroGeographics; ©UN-FAO

Aedes albopictus, July 2024



2024. Data presented in this map are collected by the VectorNet project. Maps are validated by external experts prior to publication. Please note that the depicted data do not reflect the official administrative boundaries of the countries. * Countries/Regions are displayed at different scales to facilitate their visualisation. The boundaries and names shown on this map do not imply official endorsement or acceptance by the European Union. Administrative boundaries © EuroGeographics; © UN-FAO

EVALUACIÓN DE RIESGO

COMO PODEMOS DEFINIR Y CUANTIFICAR EL RIESGO ASOCIADO AL DENGUE

1. Capacidad vectorial(R_0)
2. Modelos de idoneidad (*suitability*)
3. Modelos de población vectorial

Capacidad vectorial (R0)

Número de casos secundarios esperados por cada vector infectado

$$VC = \frac{ma^2b_hb_me^{-\mu_m n}}{\mu_m}$$

m = razón de vector-humano

a = tasa de picaduras promedio

B_h = probabilidad de transmisión por picadura, persona a vector

B_m = probabilidad de transmisión por picadura, vector a persona

μ = tasa de mortalidad del vector

n = Periodo de Incubación Extrínseco (EIP)

Research Paper

Climate Change and *Aedes* Vectors: 21st Century Projections for Dengue Transmission in Europe

Jing Liu-Helmerson ^{a,*}, Mikkel Quam ^a, Annelies Wilder-Smith ^{a,c}, Hans Stenlund ^b, Kristie Ebi ^{a,d}, Eduardo Massad ^e, Joacim Rocklöv ^a

Influence of Temperature on Immature Development, Survival, Longevity, Fecundity, and Gonotrophic Cycles of *Aedes albopictus*, Vector of Chikungunya and Dengue in the Indian Ocean

H. DELATTE,^{1,2} C. GIMONNEAU,¹ A. TRIBOIRE,³ AND D. FONTENILLE⁴



Temperature
dependant
parameters

Fig. 3. Season stratified maps of VC for Europe of the last decade of this century (2090–2099) under the greenhouse gas emission pathways RCP2.6 (i & iv) and RCP8.5 (ii & iii) for two *Aedes* vectors

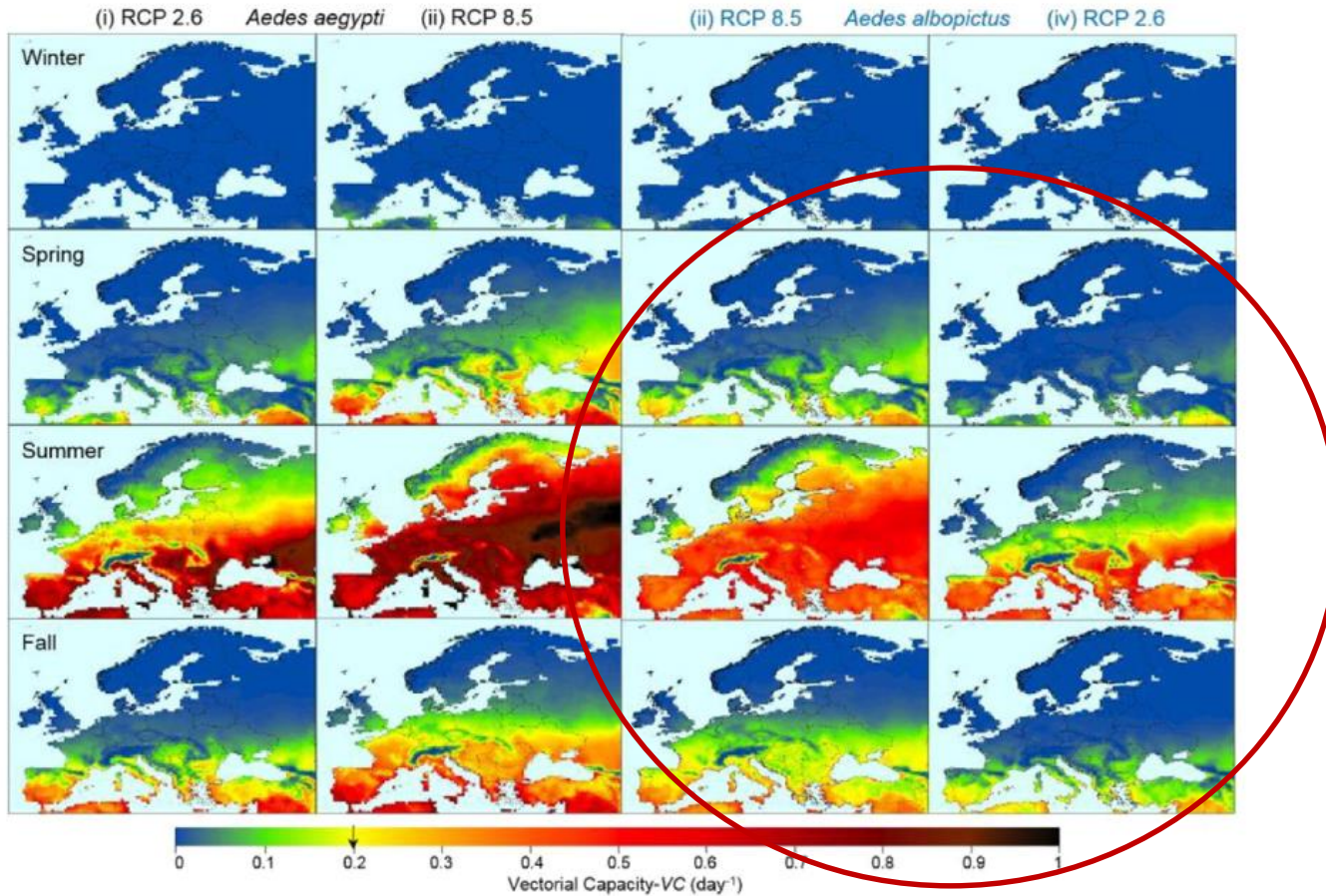
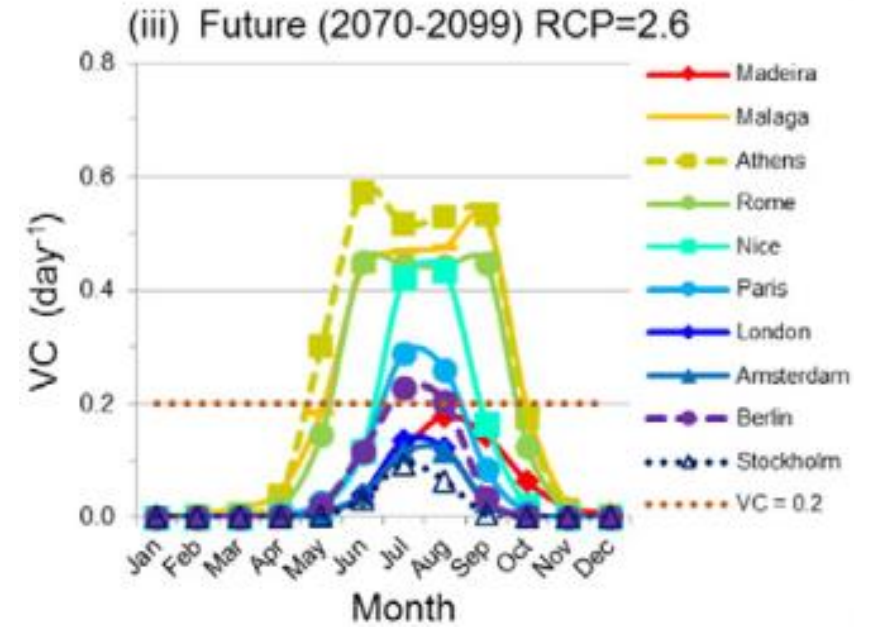


Fig. 4. Seasonality comparison in VC among ten European cities over two centuries for *Ae. aegypti* (A) and *Ae. albopictus* (B)



Research Paper 2016

Climate Change and *Aedes* Vectors: 21st Century Projections for Dengue Transmission in Europe

Jing Liu-Helmersson^{a,*}, Mikkel Quam^a, Annelies Wilder-Smith^{a,c}, Hans Stenlund^b, Kristie Ebi^{a,d}, Eduardo Massad^e, Joacim Rocklöv^a

Nicho ecológico (idoneidad ambiental)

Áreas geográficas estimadas en donde el vector encontraría unas condiciones ambientales óptimas para su establecimiento

RESEARCH ARTICLE 2016

Aedes albopictus and Its Environmental Limits in Europe

Sarah Cunze^{1,2*}, Judith Kochmann^{1,2}, Lisa K. Koch^{1,2}, Sven Klimpel^{1,2}

Fig 1. Observed distribution and modelled habitat suitability for *Ae. albopictus* under current climatic conditions in Europe.

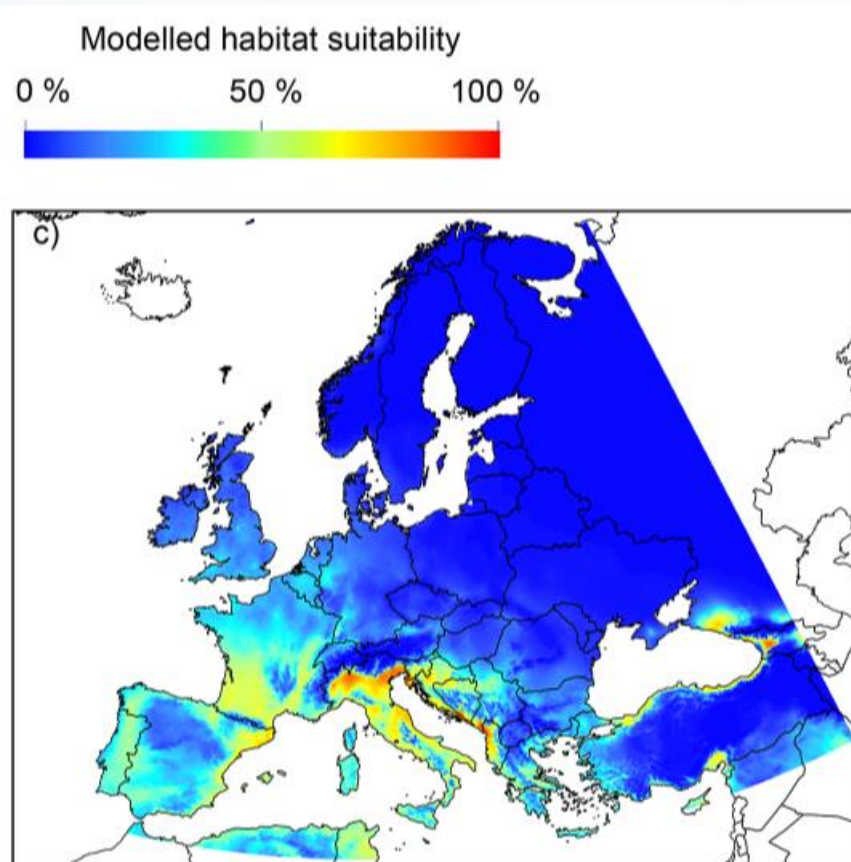
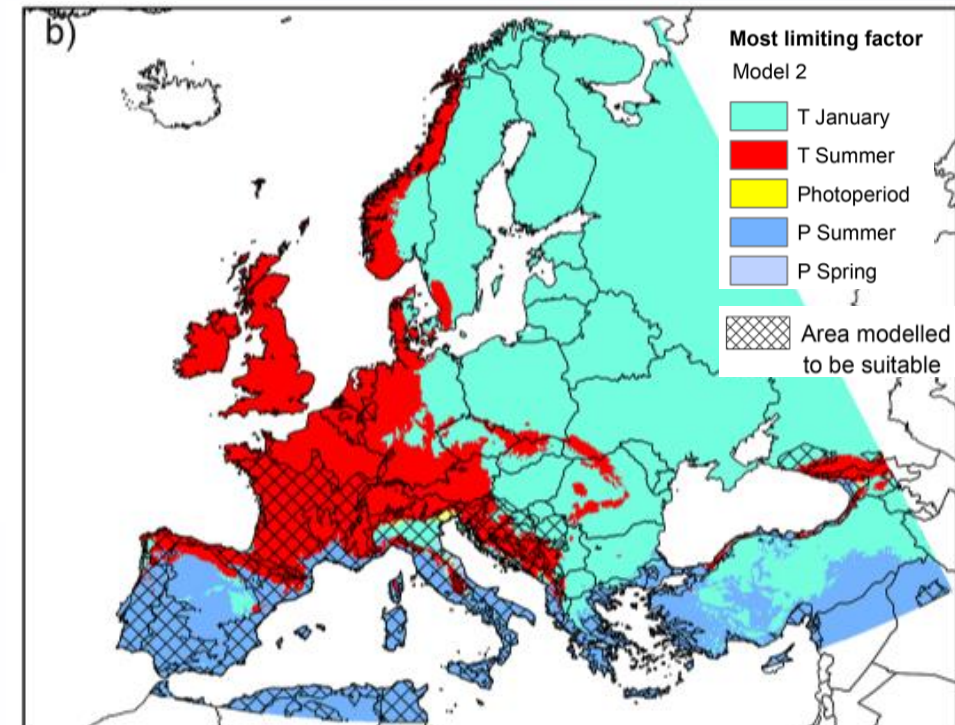
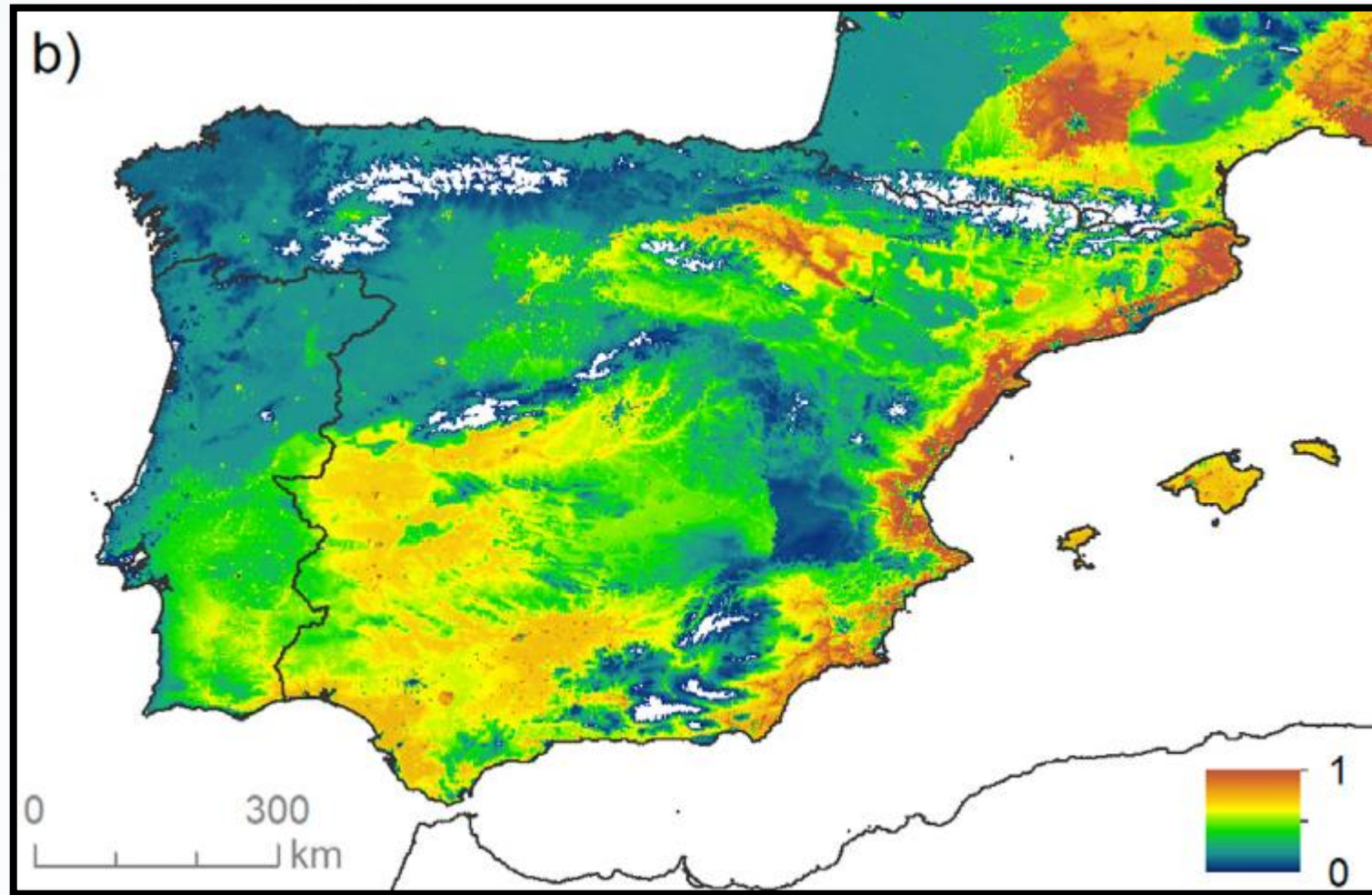


Fig 2. Limiting factors under current climatic conditions based on two Maxent models



ÍNDICE DE IDONEIDAD AMBIENTAL (SUITABILITY) del mosquito *Cx. pipiens*, vector del Virus del Nilo Occidental, en España



Modelos de población vectorial

Densidad o abundancia vectorial

A Rainfall- and Temperature-Driven Abundance Model for *Aedes albopictus* Populations 2013

Annelise Tran^{1,2,*,*}, Grégory L'Ambert^{3,†}, Guillaume Lacour^{3,4,†}, Romain Benoit³, Marie Demarchi⁵, Myriam Cros³, Priscilla Cailly^{1,6,7}, Mélaïne Aubry-Kientz^{6,7,8}, Thomas Balenghien⁸ and Pauline Ezanno^{6,7}

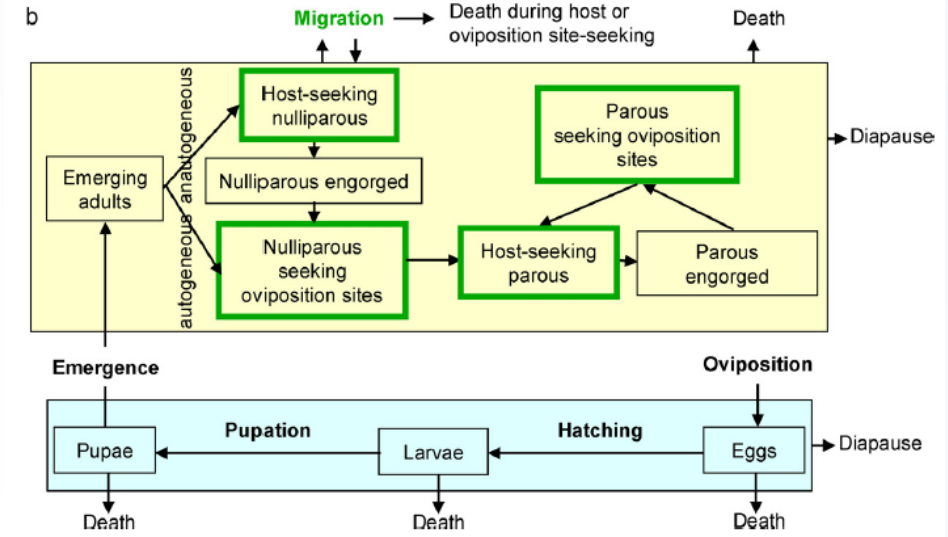
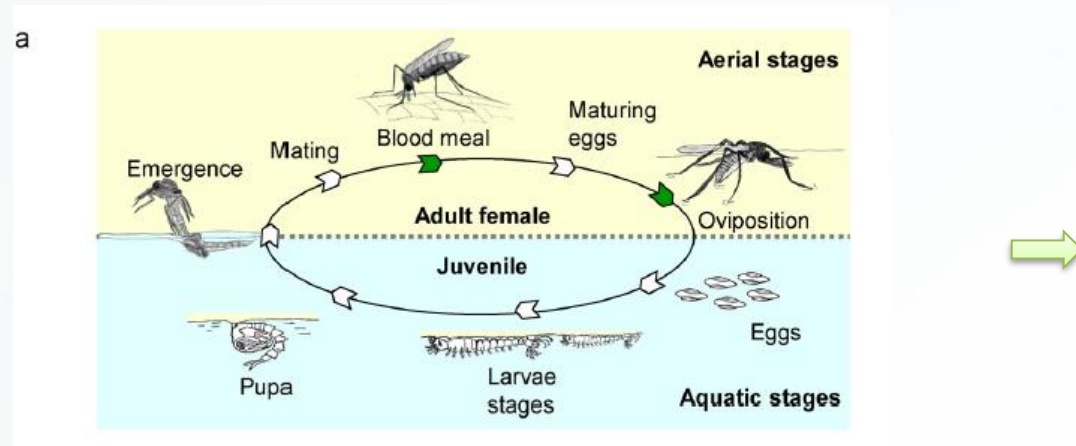
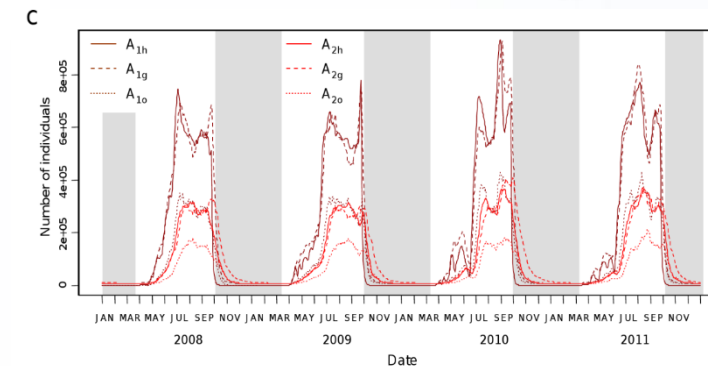


Table 3. Functions of the model of mosquito population dynamics adapted to *Aedes albopictus* in Mediterranean temperate climate.

Function	Definition	Expression
f_E	Transition function from egg to larva	Equation (2)
f_L	Transition function from larva to pupa	$f_L(t) = -0.0007 \cdot T^2(t) + 0.0392 \cdot T(t) - 0.3911$
f_P	Transition function from pupa to emerging adult	$f_P(t) = 0.0008 \cdot T^2(t) - 0.0051 \cdot T(t) + 0.0319$
f_{Ag}	Transition function from engorged adult to oviposition site—seeking adult	Equation (2)
m_L	Larva mortality (day^{-1})	$m_L(t) = \exp(-T(t)/2) + \mu_L$
m_P	Pupa mortality rate (day^{-1})	$m_P(t) = \exp(-T(t)/2) + \mu_P$
m_A	Adult mortality rate (day^{-1})	$m_A(t) = \max(\mu_A; 0.04417 + 0.00217 \cdot T(t))$
k_L	Environment carrying capacity of larvae (ha^{-1})	Equation (3)
k_P	Environment carrying capacity of pupae (ha^{-1})	Equation (3)



QUE TIENEN EN COMÚN TODAS ESTAS ESTIMACIONES DE RIESGO PARA EL DENGUE

1. Son estimaciones estáticas puntuales

No se tiene en cuenta el aspecto dinámico de la enfermedad

2. Cada una capta un aspecto independiente

p.e. Idoneidad, Presencia/Ausencia y Abundancia comparten factores comunes, pero no idénticos

OBJETIVOS

Desarrollar un modelo dinámico mecanicista para el estudio del **Dengue a partir de datos ambientales (T°C)**

Estudiar el patrón de riesgo climático en España, un país no endémico, **ante los eventos de importaciones de casos**

Evaluar como la **dinámica de transmisión ligada a la temperatura** impacta en el riesgo de brotes de casos en España

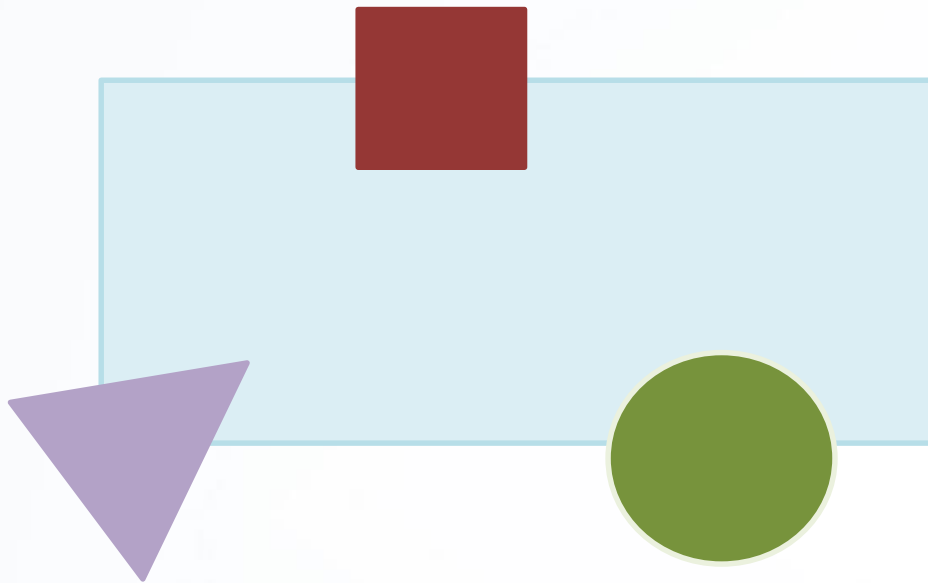


“Plug-n-play”

Enfoque modular



Múltiples facetas de la
dinámica del dengue



**MODELO
MATEMÁTICO**

Modelo población vectorial Li (2011)

MATHEMATICAL BIOSCIENCES
AND ENGINEERING
Volume 8, Number 3, July 2011

doi:10.3934/mbe.2011.8.753

pp. 753-768

MALARIA MODEL WITH STAGE-STRUCTURED MOSQUITOES

JIA LI

Department of Mathematical Sciences
University of Alabama in Huntsville
Huntsville, AL 35899, USA

Simplificación del modelo de 9 estados del modelo ecológico de población vectorial de Tran *et al.* (2013)

Fase larvaria

$$\frac{dJ_v}{dt} = \underbrace{z * b_v S_v}_{\text{Tasa de aparición larvaria en función de la diapausa}} - \underbrace{\frac{\alpha J_v}{1 + J_v}}_{\text{Tasa de maduración con competición intra-especie}} - \underbrace{(d_0 + d_1 J_v) J_v}_{\text{Términos de mortalidad Mortalidad ligada a la densidad de sujetos}}$$

Fase adulta
(hembras)

$$\frac{dS_v}{dt} = \frac{\alpha J_v}{1 + J_v} - \mu_v S_v$$

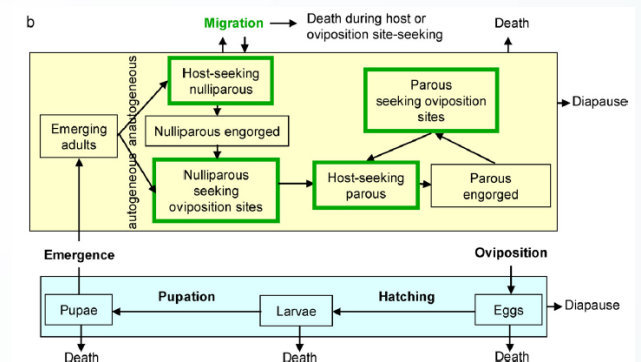
Las funciones a partir de la temperatura se han tomado de **Tran et al. (2013)**

Tasa nacimiento larvas

$$b_v(T) = \begin{cases} \frac{T(t) - T_E}{TDD_E}, & T(t) > T_E \\ 0, & \text{otherwise} \end{cases}$$

Tasa mortalidad larvas

$$d_0(T) = \exp(-T(t)/2) + \mu_L$$



Modelo parámetros dependientes de temperatura

SUPERVIVENCIA Y DURACIÓN DEL CICLO GONADOTRÓFICO

Función biológica caracterizadas por un punto óptimo de temperatura que maximiza la función, y que disminuye tanto por encima como por debajo

Función de Campana

$$F(T) = ae^{-\frac{(T-b)^2}{2*c^2}}$$

Donde **a** es el valor en el que la función se maximiza, que sucede bajo una temperatura **b**, y **c** un parámetro de ajuste para los datos empíricos disponibles

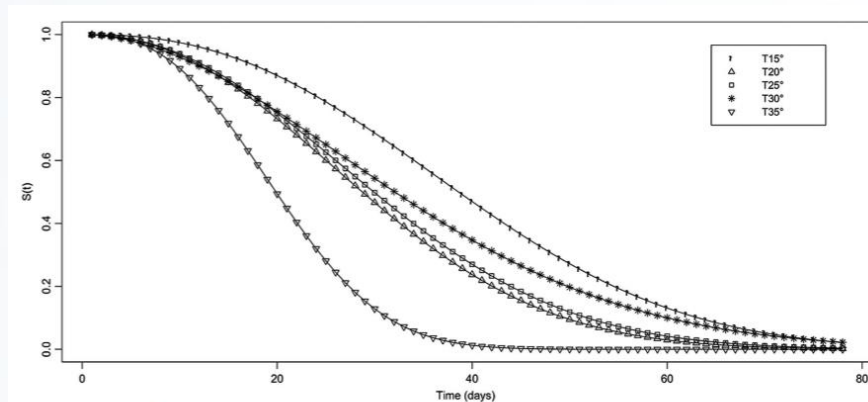
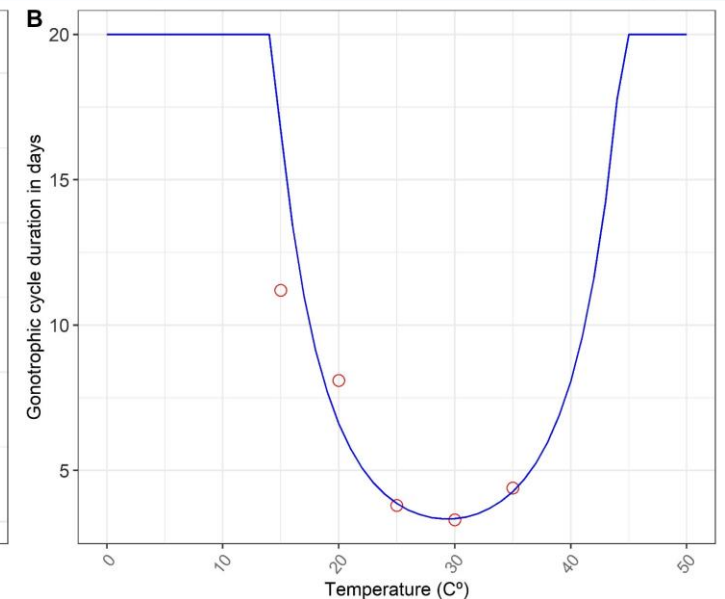
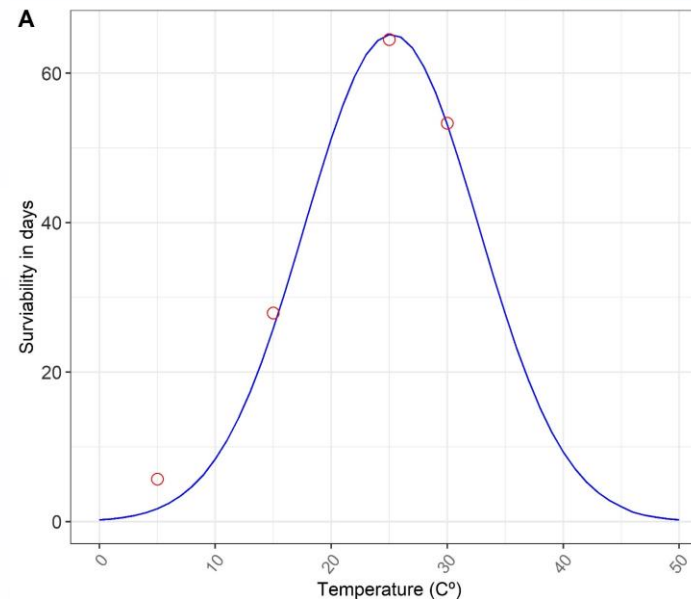


Fig. 2. Survival rate of females *Ae. albopictus* adjusted to the Weibull's model at temperatures of 15, 20, 25, 30, and 35°C.



Modelo parámetros dependientes de temperatura

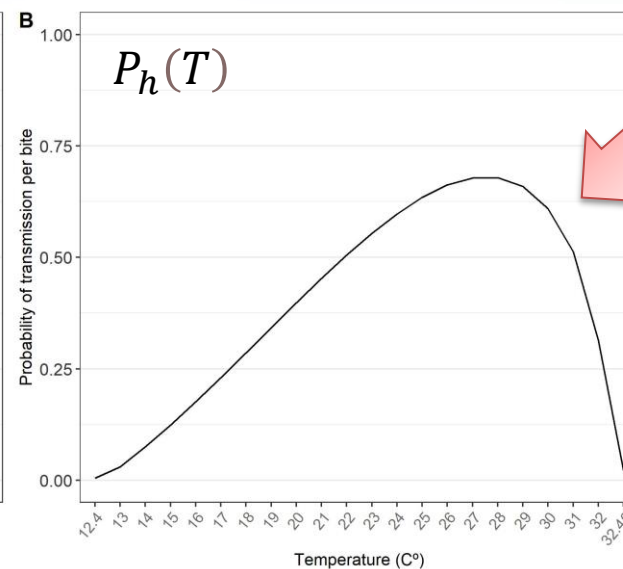
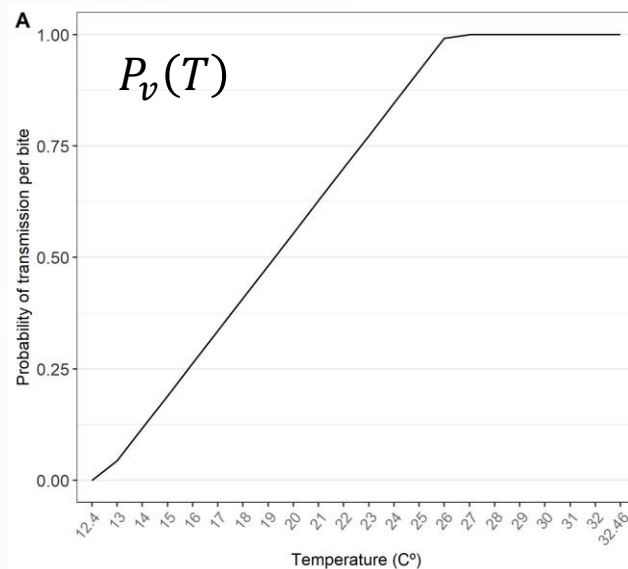
PROBABILIDAD DE TRANSMISIÓN VIRAL POR PICADURA

Probabilidad de transmisión de personas a vector por picadura (P_v):

$$P_v(T) = \begin{cases} 0.0729T - 0.9037 & (12.4^\circ\text{C} \leq T \leq 26.1^\circ\text{C}) \\ 1 & (26.1^\circ\text{C} \leq T \leq 32.5^\circ\text{C}) \end{cases}$$

Probabilidad de transmisión de vector a persona por picadura (P_h):

$$P_h(T) = 0.7 * \left[0.001044T(T - 12.286)\sqrt{32.461 - T} \right] \quad (12.386^\circ\text{C} \leq T < 32.461^\circ\text{C})$$



Modelo epidemiológico

FUERZA DE LA INFECCIÓN (Lambda)

$$\lambda_{v/h} = \frac{\text{probability of transmission per bite}_{v/h} * \text{anthropophilic index}}{\text{Gonotrophic cycle duration}}$$

NUEVOS CASOS DE INFECCIÓN EN PERSONAS Y VECTORES

$$\frac{dVi}{dt} = \lambda_v * \frac{I}{S + I + R} * (V - Vi) - \mu_v * Vi$$

V es la población vectorial modelada. Solo se modelan los vectores infectados en esta parte

μ_v es la tasa de mortalidad del vector (modelada)

$$\frac{dI}{dt} = \lambda_h * \frac{S}{S + I + R} * Vi + \text{Imported cases} - \gamma * I$$

γ es la tasa de recuperación de la enfermedad (1 / duración clínica) ~ 5 días

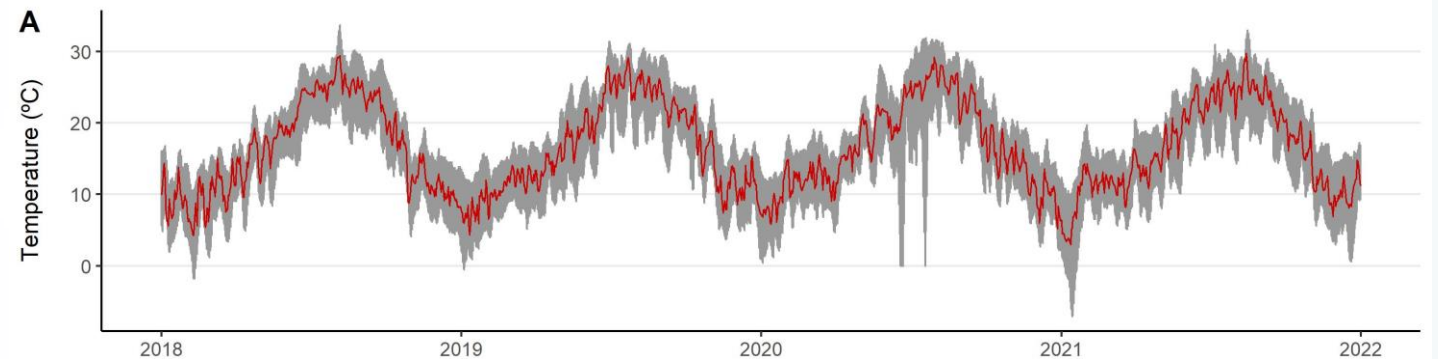
ASUNCIONES DE PARTIDA

1. Población humana cerrada, sin mortalidad, vacunación ni posibilidad de vuelta a la susceptibilidad
2. La enfermedad entra al sistema mediante importación de casos inyectados directamente a su compartimento
3. Las poblaciones humanas y vectoriales son independientes en ausencia de enfermedad
4. Se modela un año natural completo como unidad de análisis

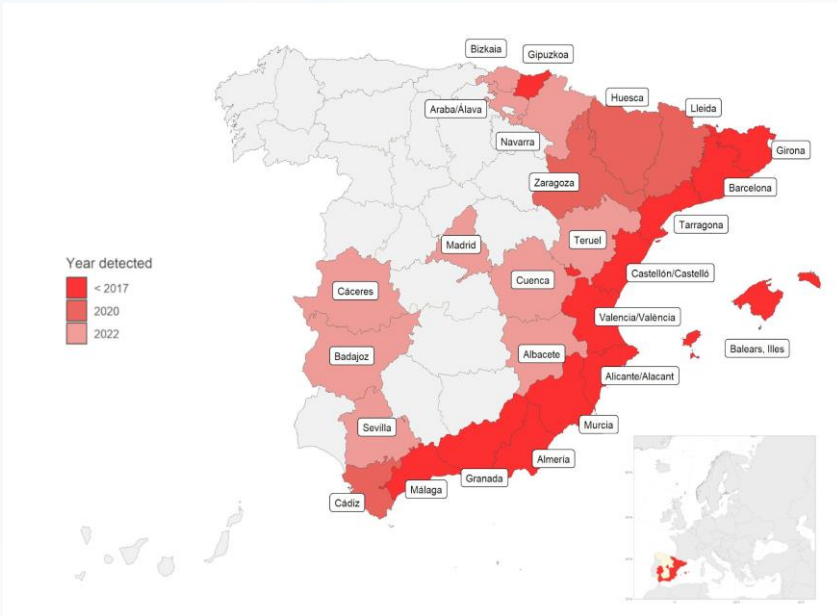
RESULTADOS

SIMULACIONES A PARTIR DE DATOS DE TEMPERATURA

Para contextos en los que no se dispone de más información



Poblaciones vectoriales por provincias

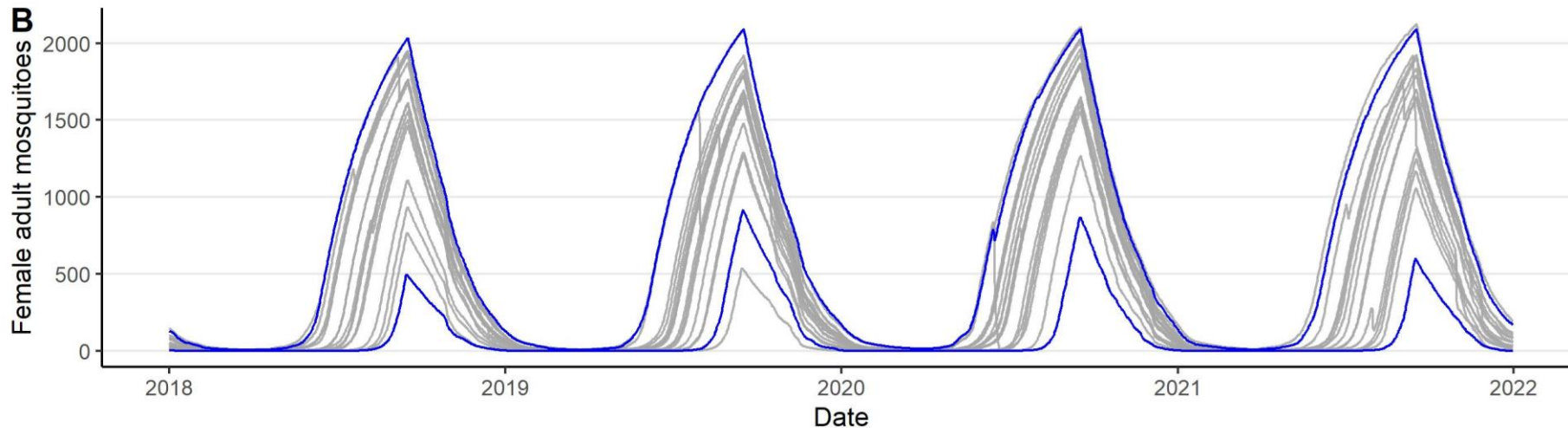


PRESENCIA DEL VECTOR \neq ABUNDANCIA

- 27 Provincias con establecimiento confirmado de *A. albopictus*
- **15 Provincias con poblaciones estables** según nuestro modelo

PATRONES ESTACIONALES CUALITATIVOS

- Imposible modelar las poblaciones exactas sin datos de campo
- Patrones estacionales y tamaños relativos entre las provincias
- Enfoques flexibles basados en la razón de vector-humano



Influencia de las temperaturas en la dinámica de transmisión

EXPERIMENTO: Modelado de brotes a partir de casos importados

- 1. Estudiar estacionalidad:** normalizar la población vectorial entre provincias para explorar el impacto del día de llegada de los casos.
 - Estacionalidad del patrón de riesgo
- 2. Impacto del cambio de tamaño de las poblaciones vectoriales:**
 - A partir del día de mayor riesgo de cada provincia
 - Simulaciones bajo escenarios de poblaciones vectoriales (menor a mayor)
- 3. Análisis de sensibilidad** efectos combinados de la estacionalidad y la población vectorial
 - Análisis multivariante de sensibilidad alterando simultáneamente el día de llegada y la población vectorial a partir del RVH a partir de distribuciones aleatorias uniformes



10.000



Daily
temperatures



Imported case
Day of arrival



Vector
population



Tamaño del brote:
total de casos
generados

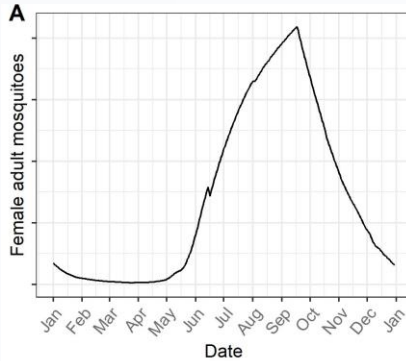


1-year
simulation

Razón vector-humano (RVH) como normalización

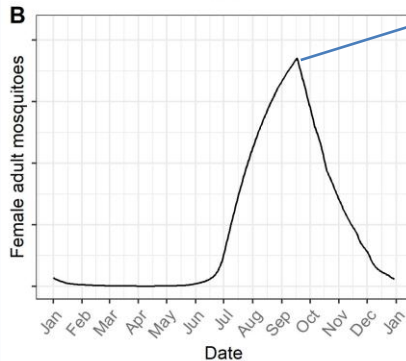
MÁLAGA

Vector population



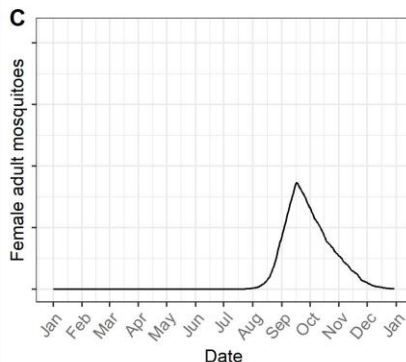
Población más grande
La más temprana en aparecer

BARCELONA



Muy similar a Málaga
Estacionalidad más tardía, junio

ZARAGOZA



Lo intentaron al menos...

*Pico de población
vectorial para ajustar
RVHm*

RVH máxima
Escalado población vectorial

Necesario para la
extrapolación de resultados

Población vectores
=
RVH por 10.000 personas

Se decide un valor pico de RVHm
que se desea alcanzar (0 – 1.8) y se
escala toda la población por una
constante proporcional

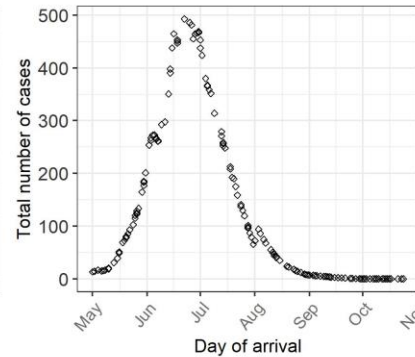
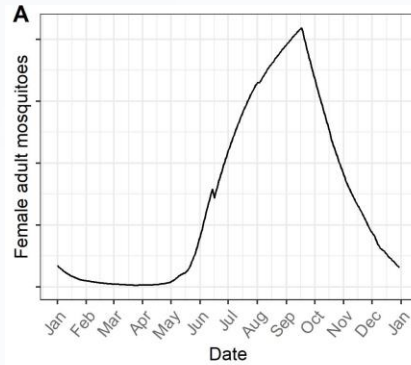
Hipótesis: incremento de la
abundancia dentro del patrón
estacional modelado

Estacionalidad y riesgo

Modificar el día de llegada y cuantificar impacto

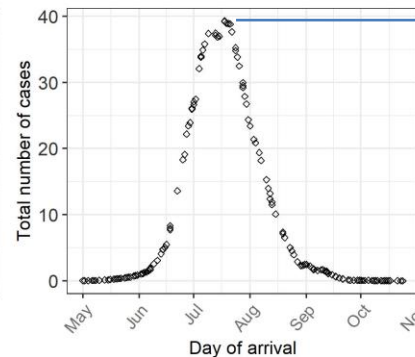
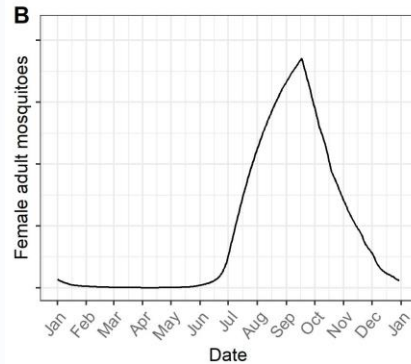
Día de llegada

MÁLAGA



Mayor número de casos secundarios
Muy pronto en el verano
Menor riesgo en agosto

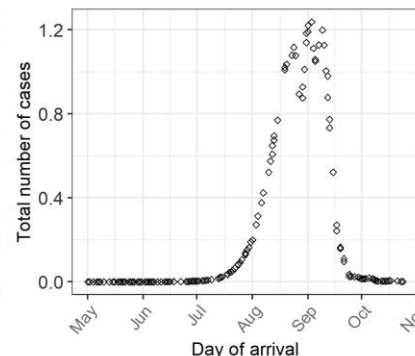
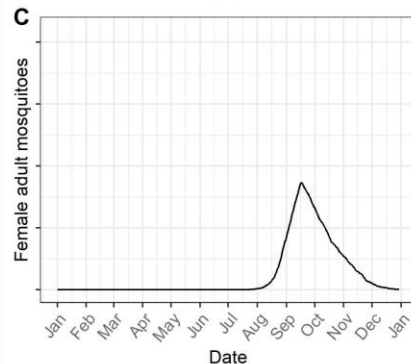
BARCELONA



Día de llegada con los peores resultados

Poblaciones muy similares arrojaron resultados de brote completamente distintos

ZARAGOZA



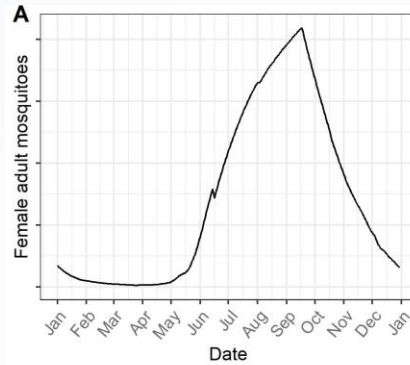
Lo siguen intentando
¡¡A final del verano!!

ATENCIÓN
Diferencias del eje Y

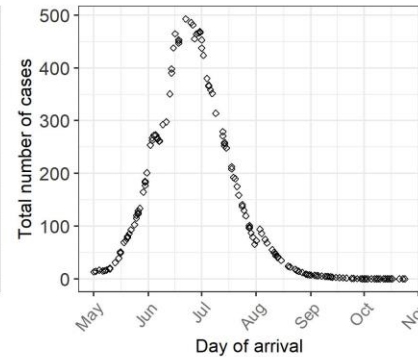
Incremento población vectorial

Fijar día de llegada de máximo riesgo y modificar población de vectores

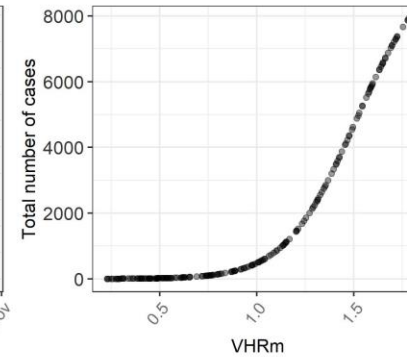
MÁLAGA



Día de llegada

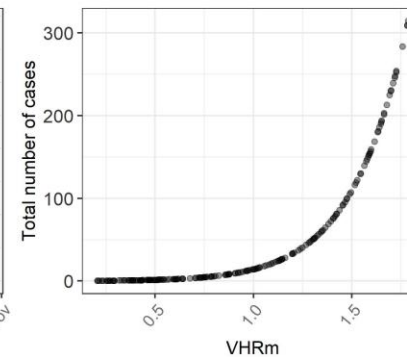
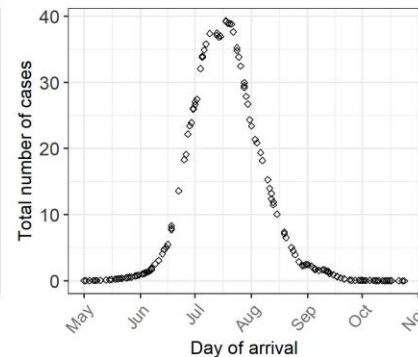
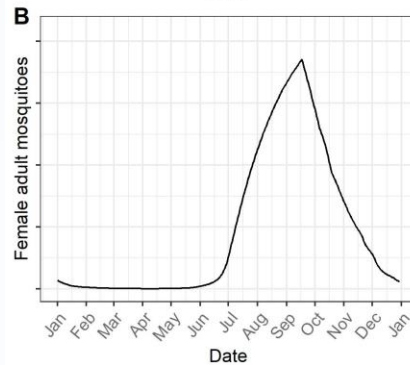


Modificar RVHm



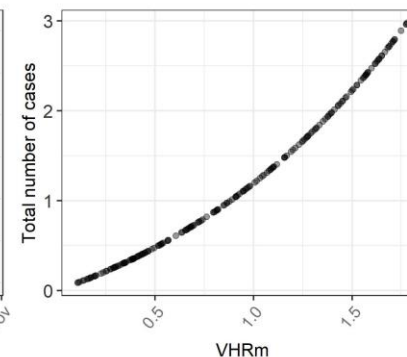
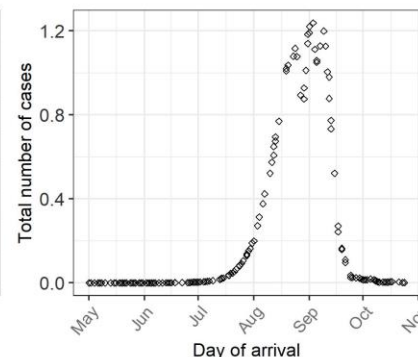
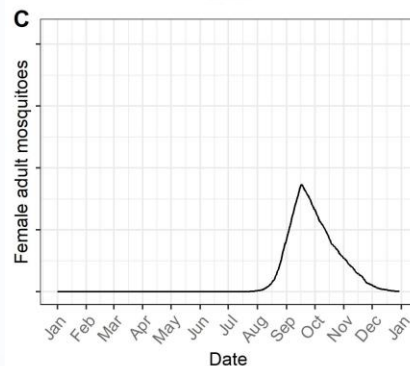
Crecimiento sigmoideal

BARCELONA



Crecimiento exponencial

ZARAGOZA

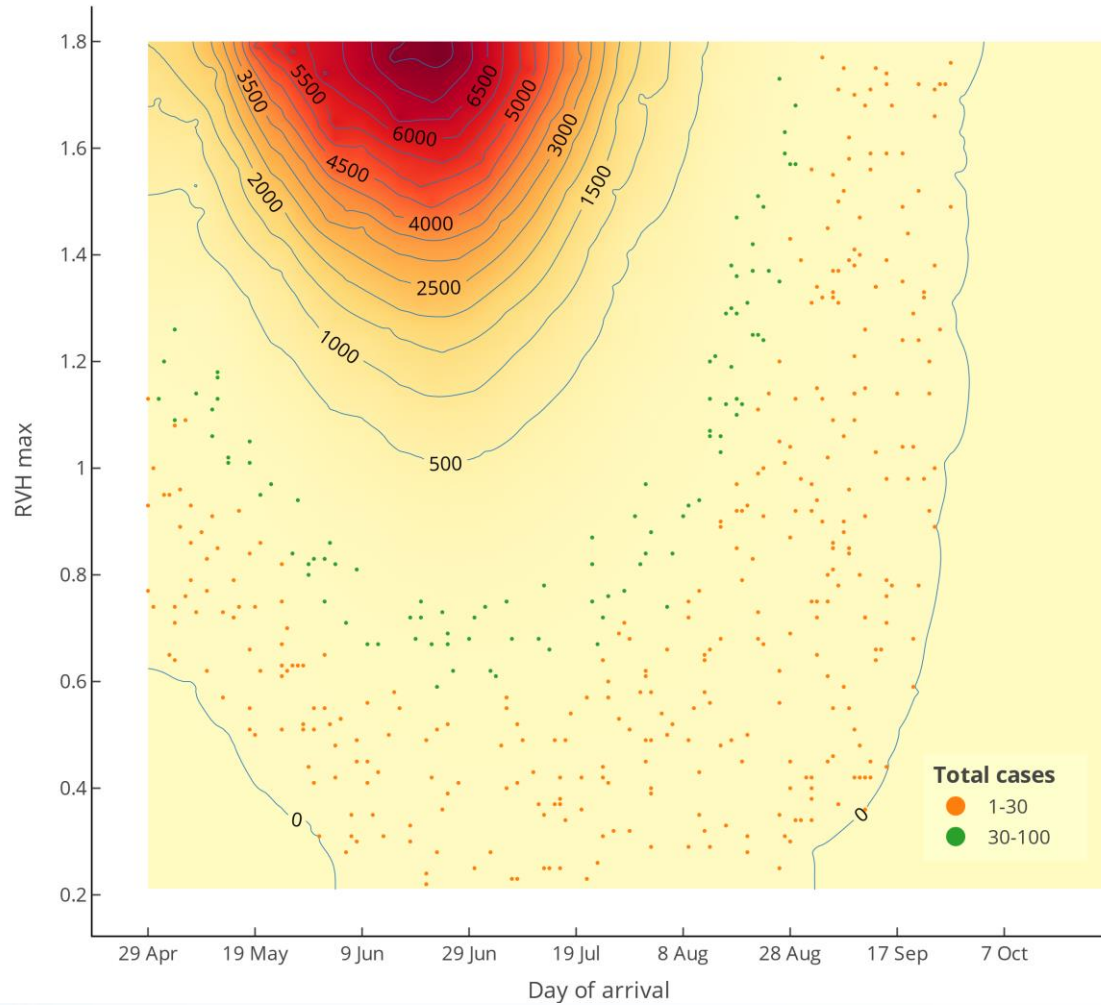


Crecimiento linear

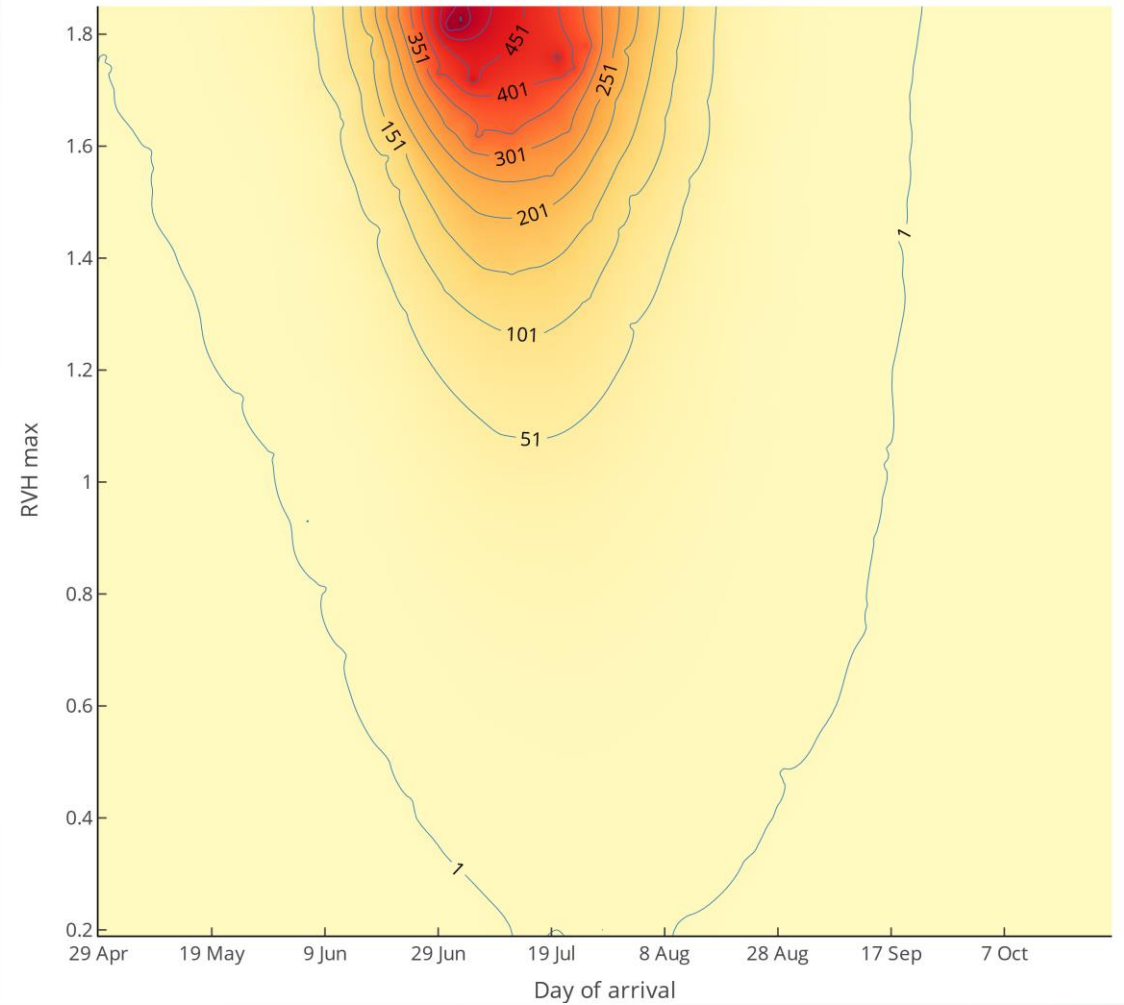
ATENCIÓN
Diferencias del eje Y

“Mapa de Riesgo” – sensibilidad multivariante

MÁLAGA

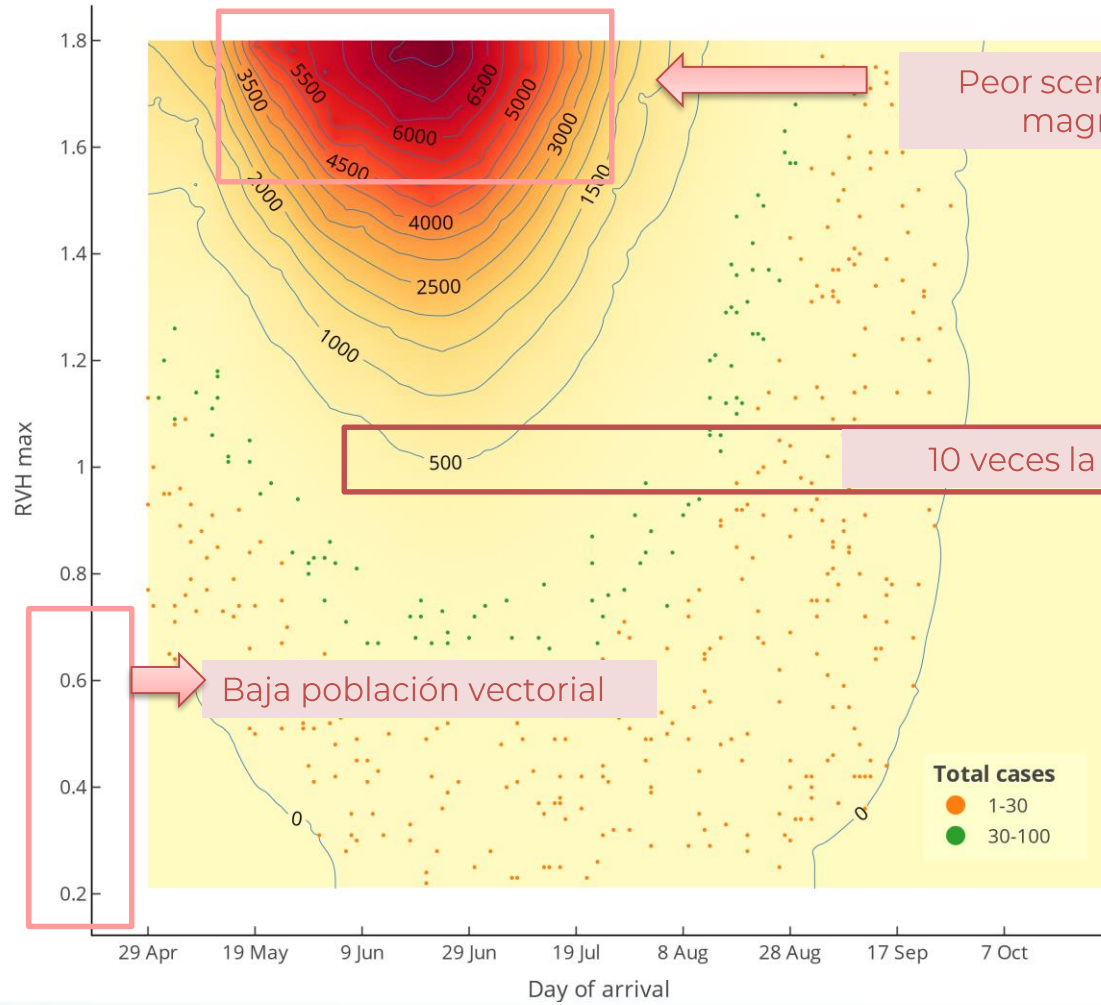


BARCELONA

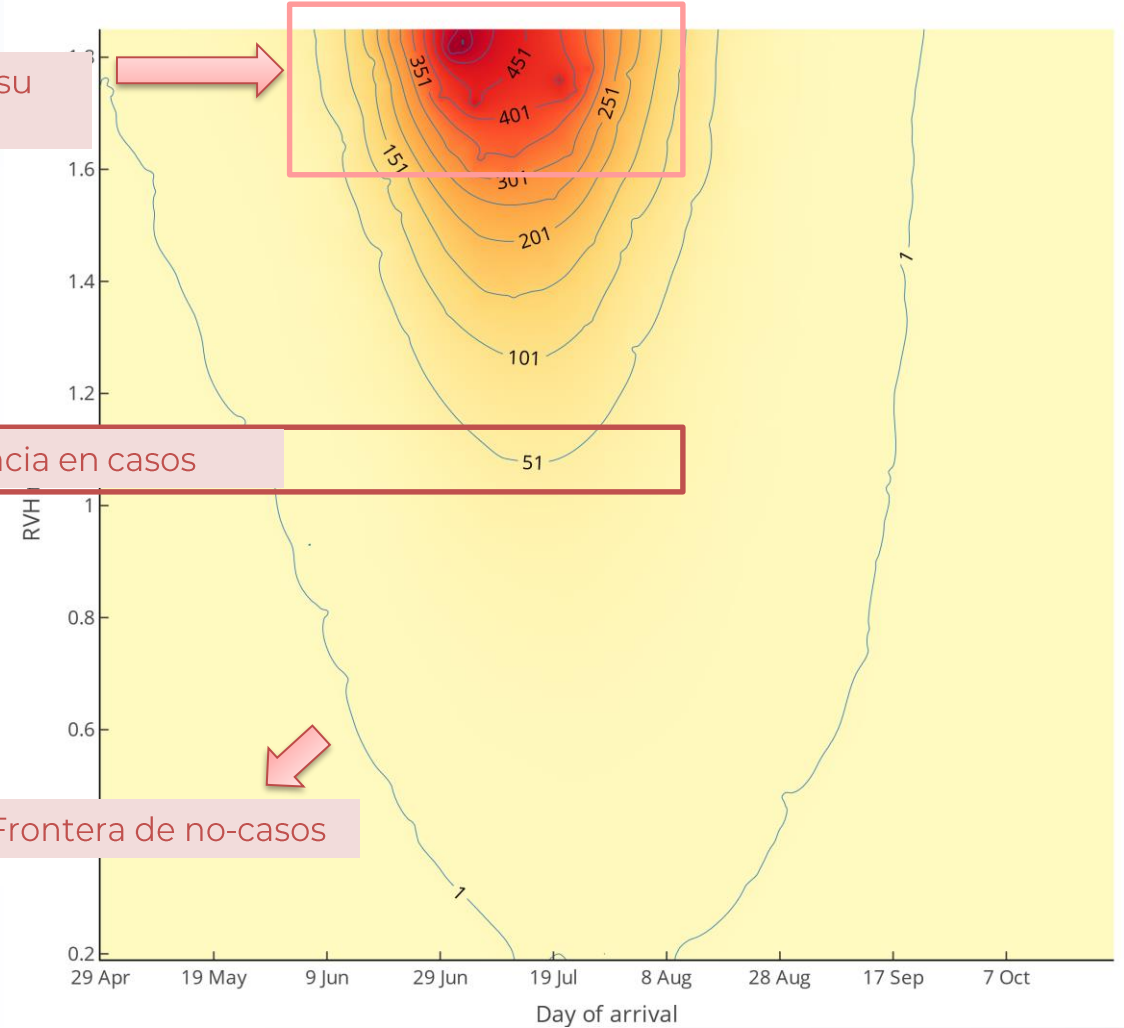


POR PARTES...

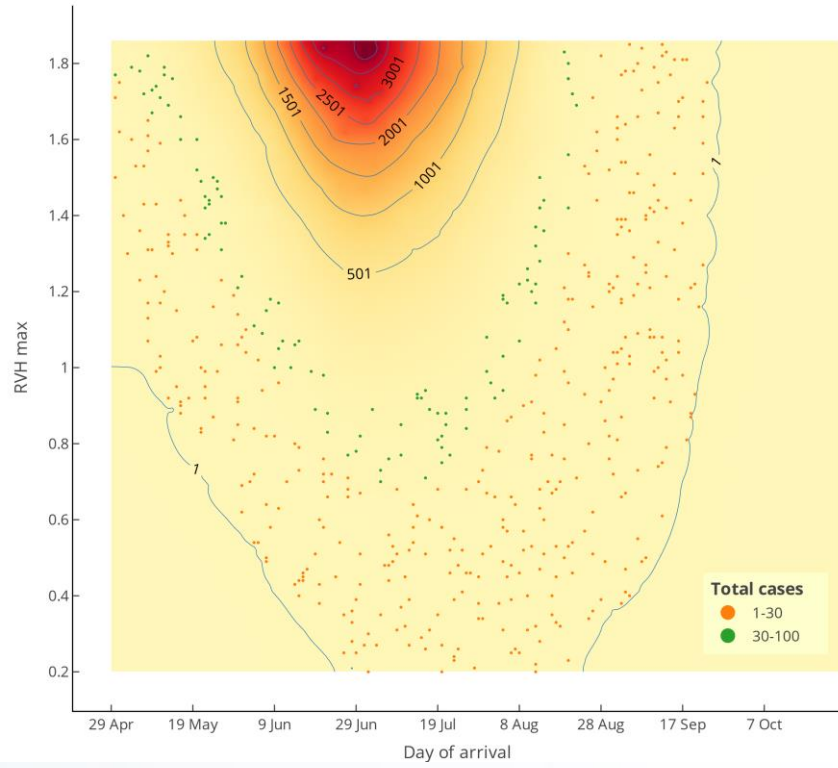
MÁLAGA



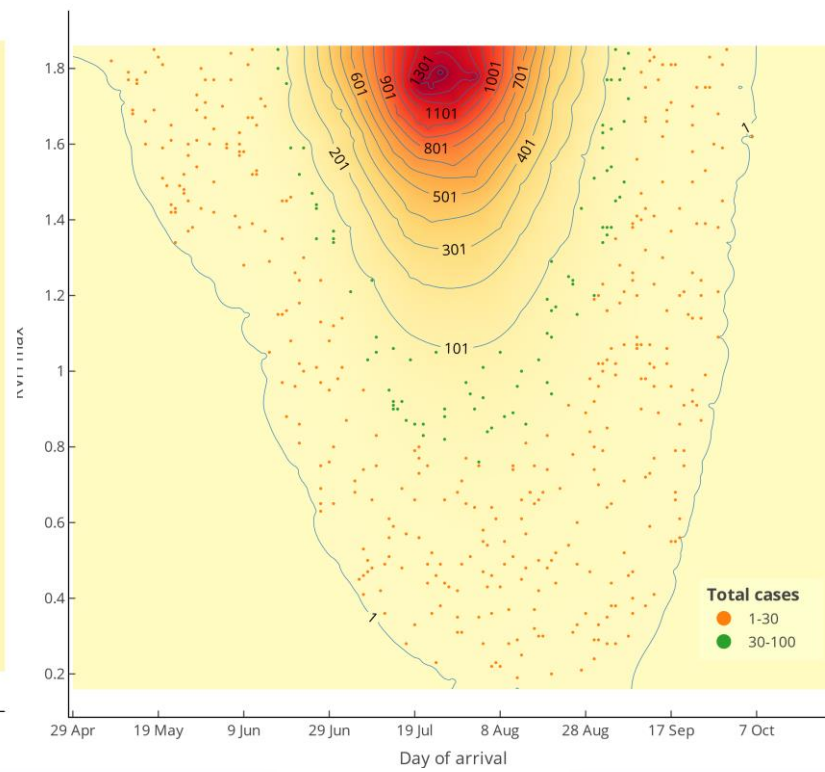
BARCELONA



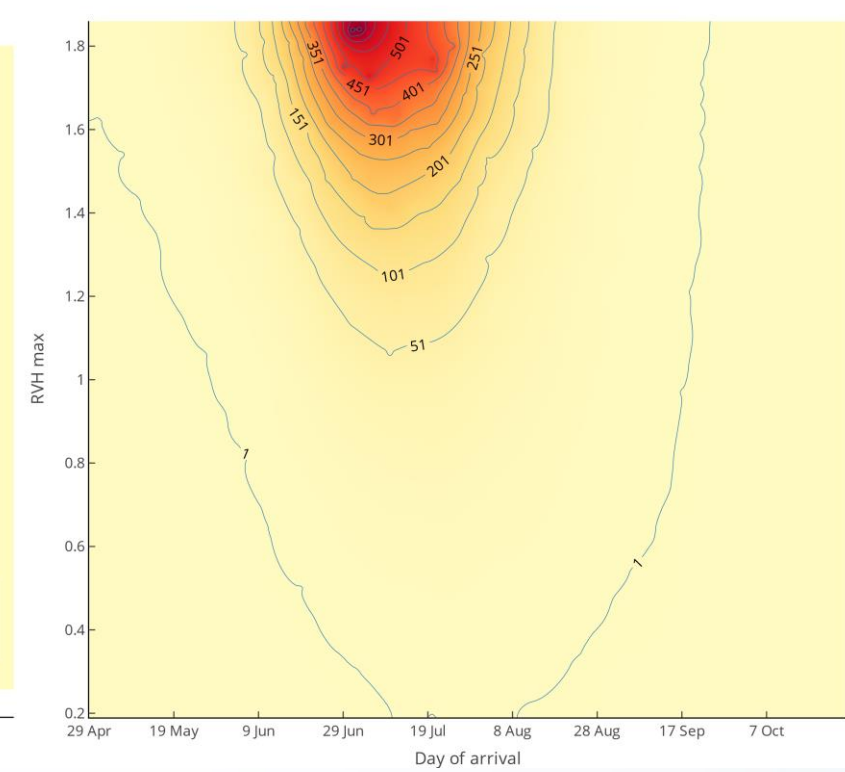
SEVILLA



VALENCIA



BALEARES



LA DINÁMICA DE TRANSMISIÓN PUEDE INFORMAR LA TOMA DE DECISIONES EN SALUD PÚBLICA

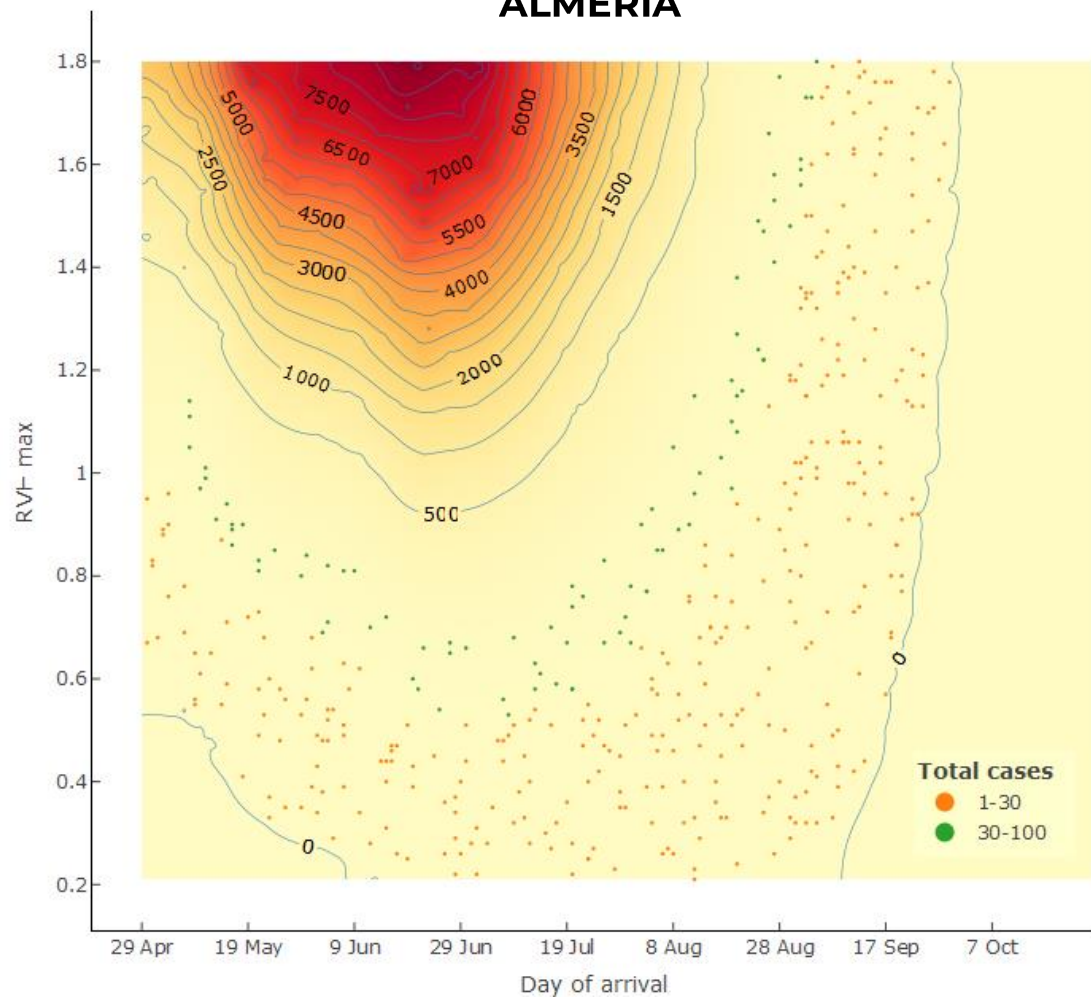
Incluso ante escenarios de **muy alta incertidumbre** en la que hay poca información disponible

LA EVALUACIÓN DE RIESGO DE DENGUE ES COMPLEJA Y SE BENEFICIA DE APROXIMACIONES SISTÉMICAS

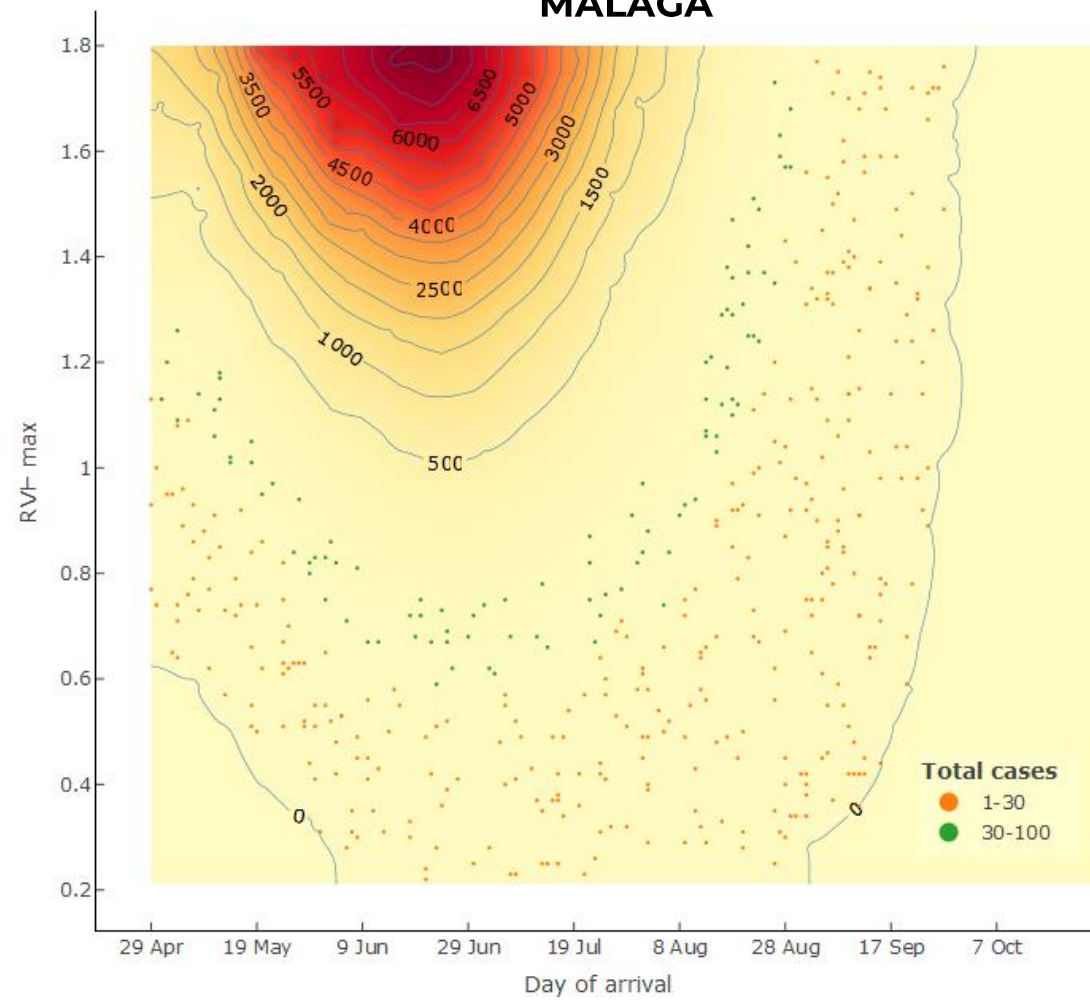
Solo incorporando esta complejidad, **los planes de preparación y respuesta** pueden abordar las consecuencias de estas enfermedades

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

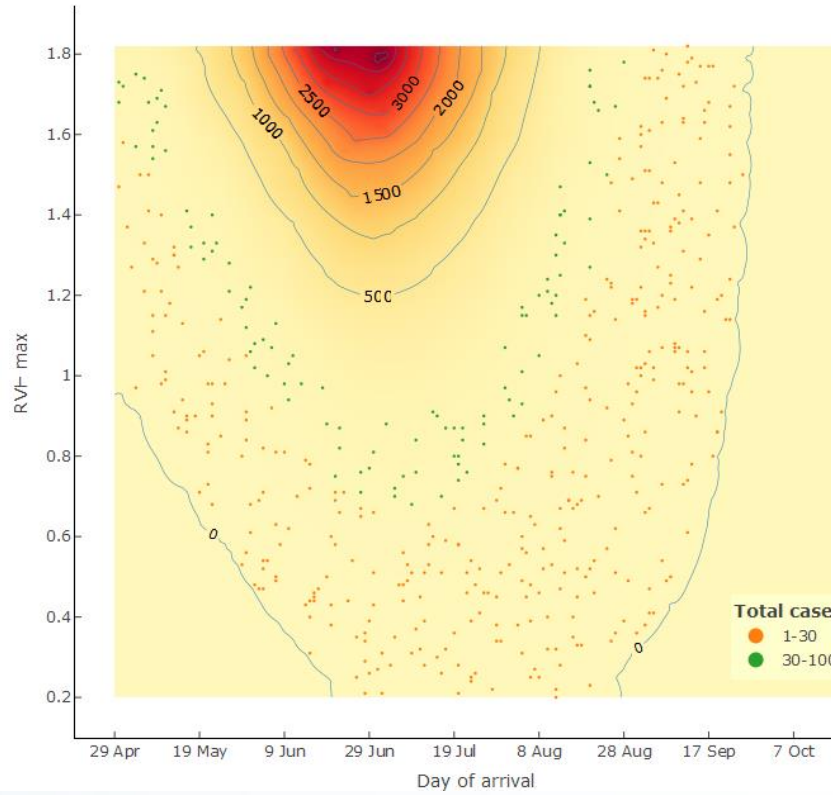
ALMERÍA



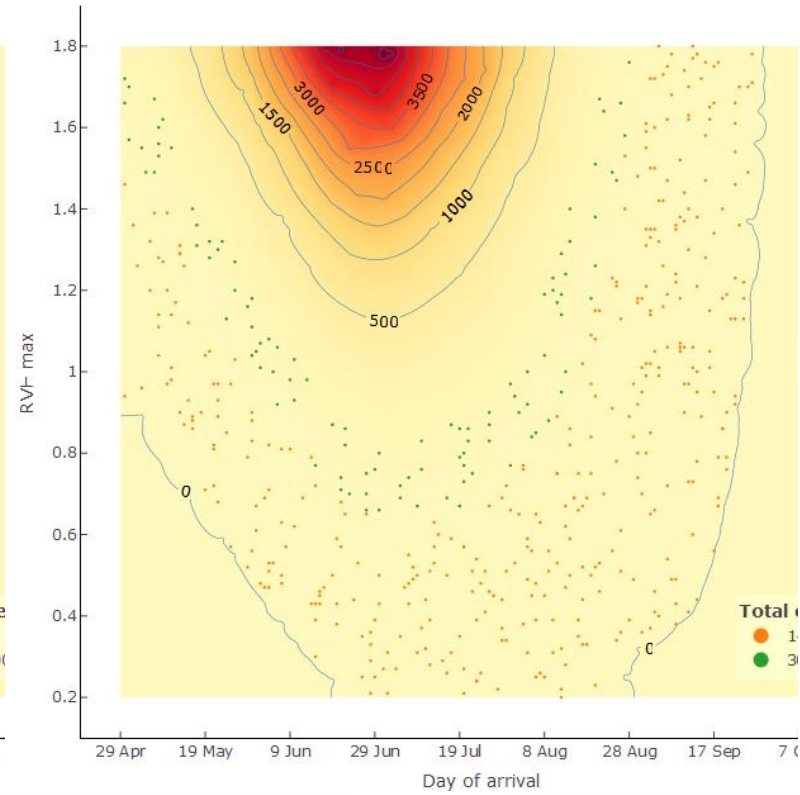
MÁLAGA



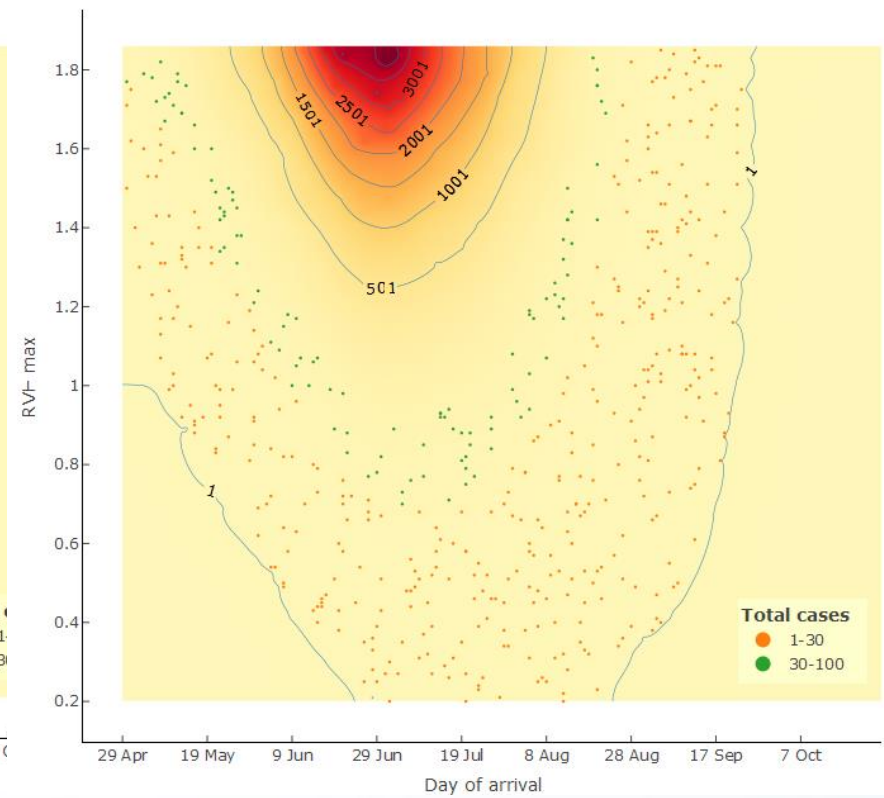
MURCIA



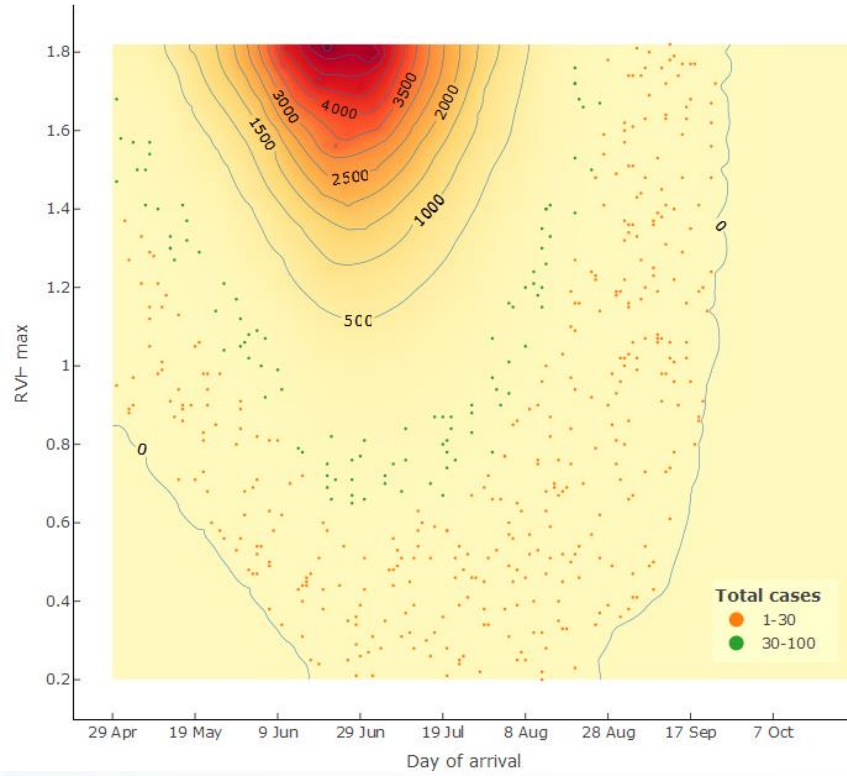
ALICANTE



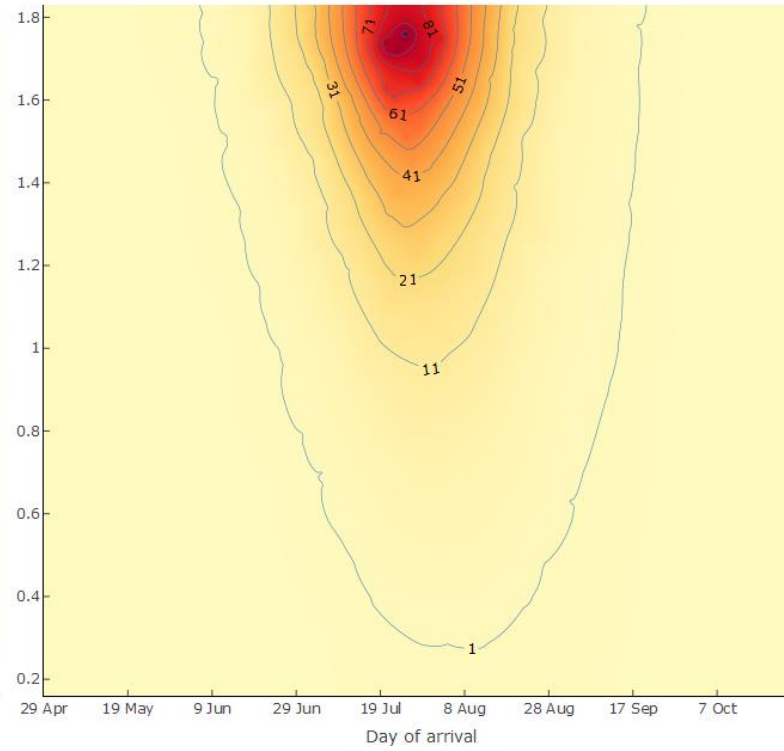
VALENCIA



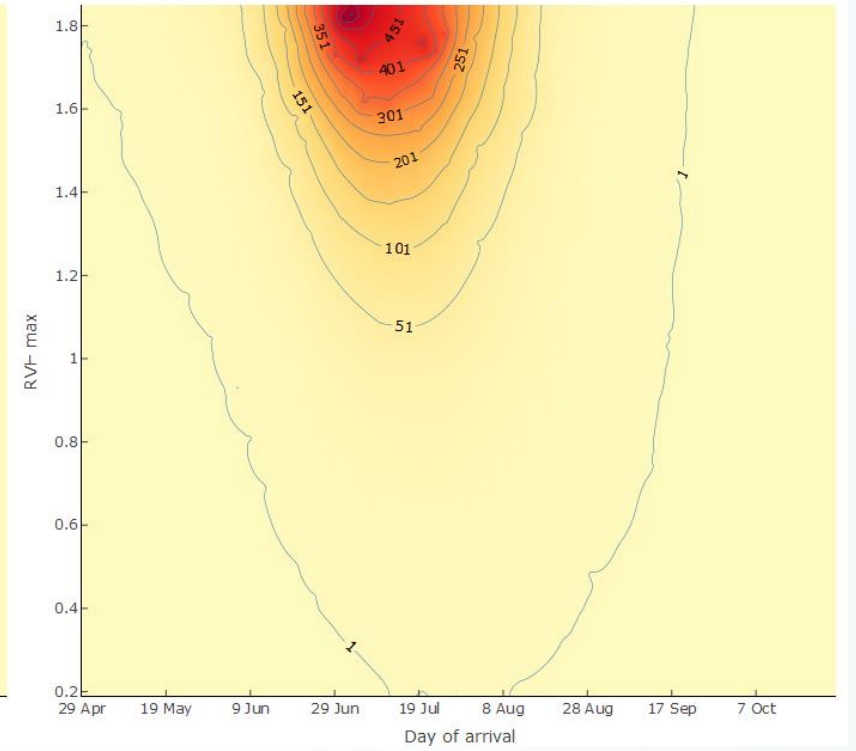
CASTELLÓN



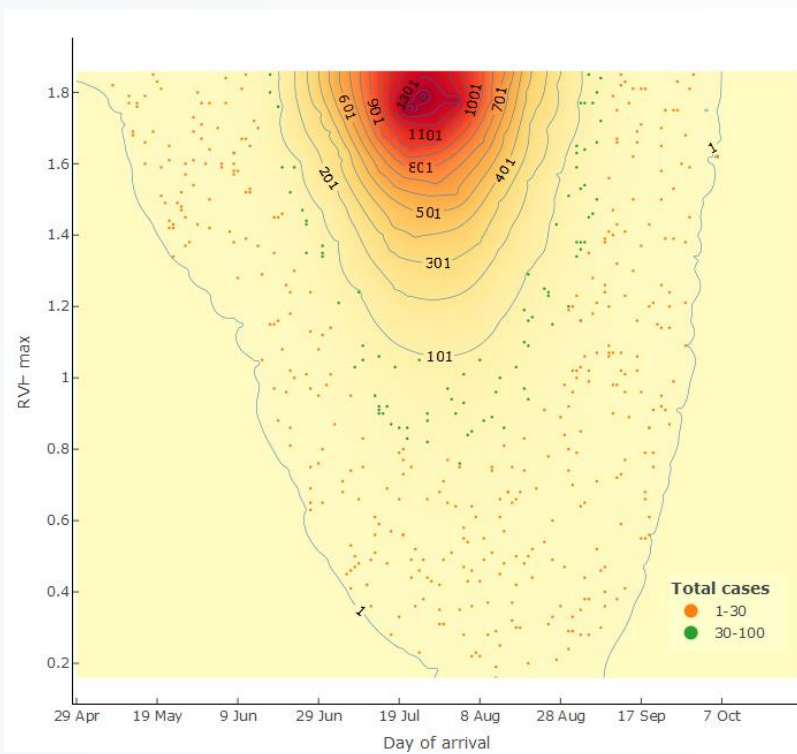
TARRAGONA



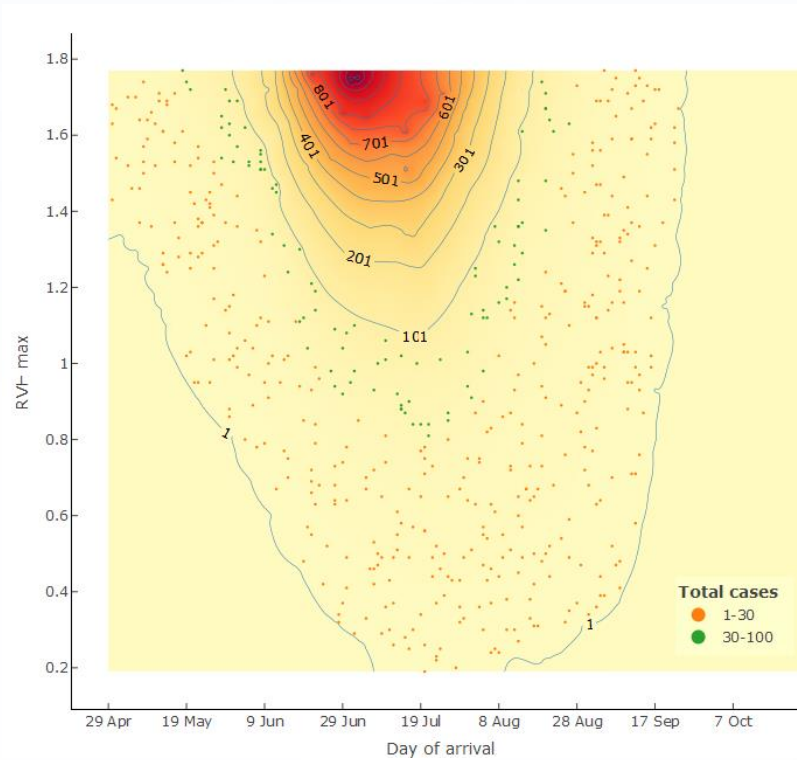
BARCELONA



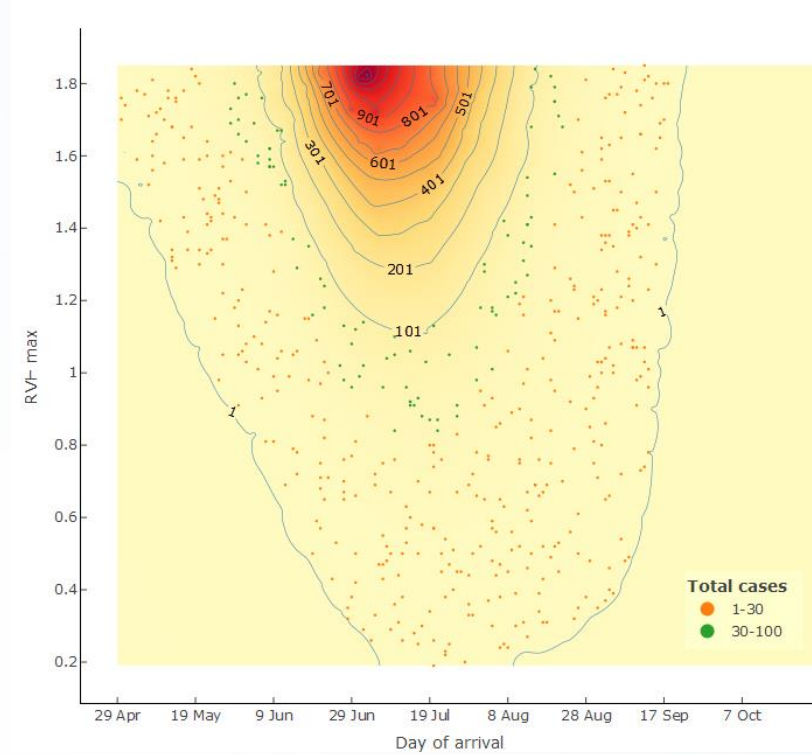
SEVILLA



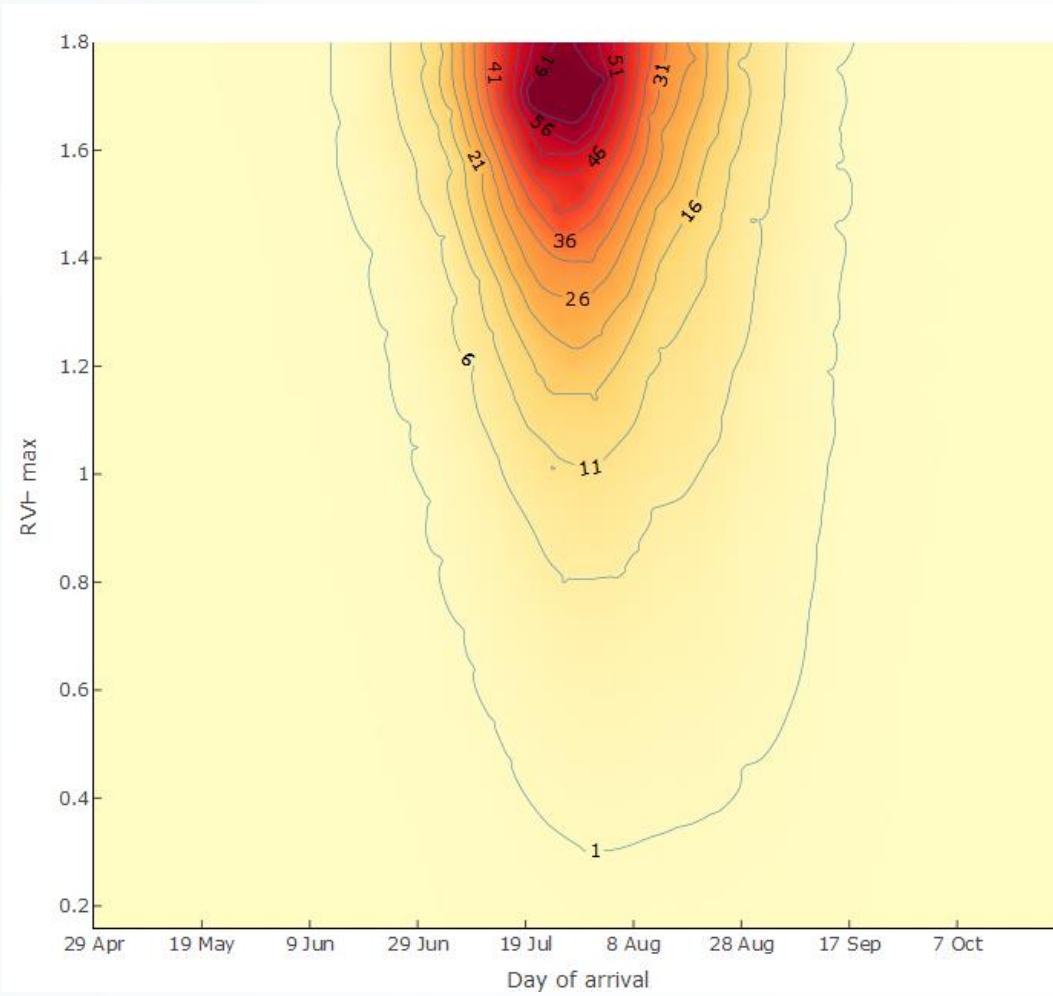
CÁDIZ



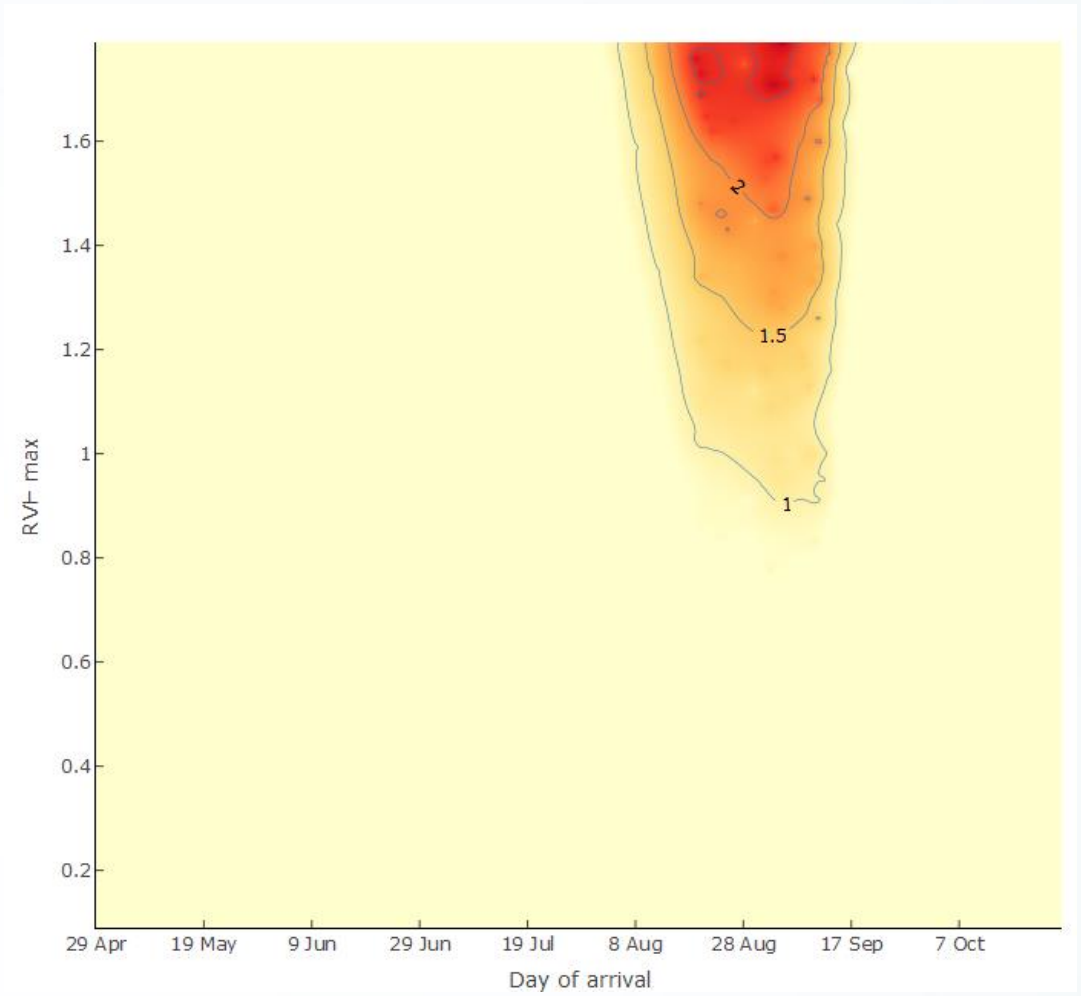
BADAJOS

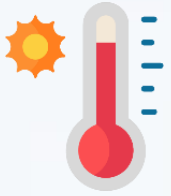


CÁCERES



ZARAGOZA





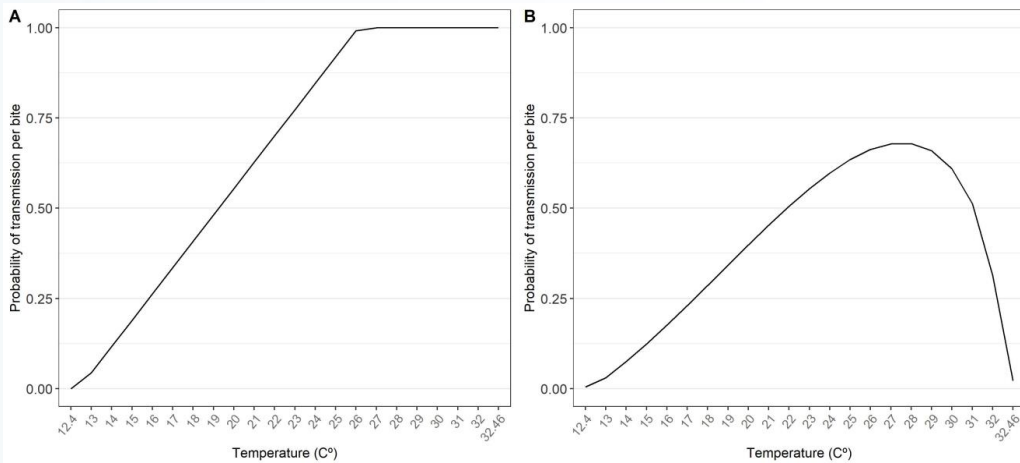
el nivel de alineamiento de los parámetros biológicos es un factor clave de la dinámica de transmisión del Dengue

Tasa de nacimiento de las larvas

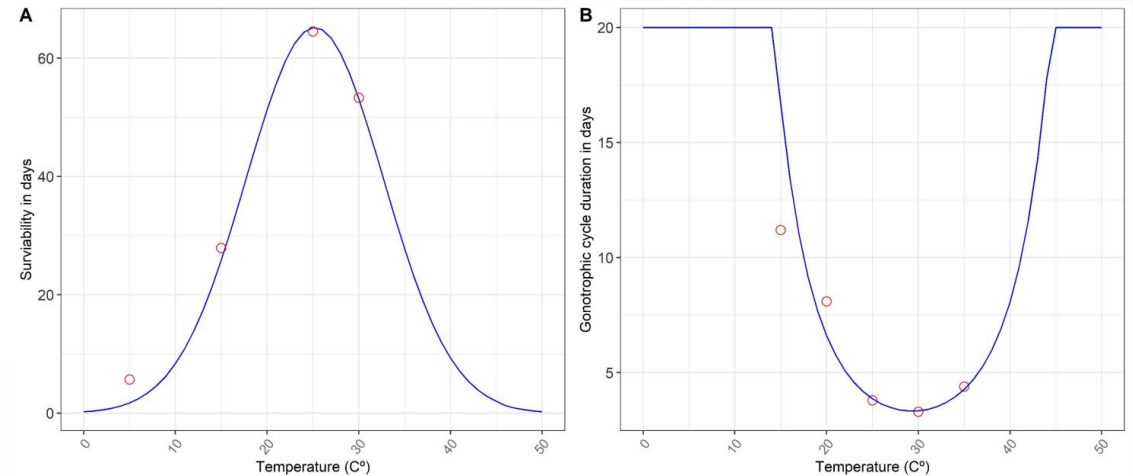
$$b_v(T) = \begin{cases} \frac{T(t) - T_E}{TDD_E}, & T(t) > T_E \\ 0, & otherwise \end{cases}$$

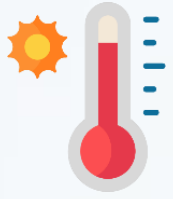
Los parámetros empleados, todos dependientes de temperatura, son independientes entre sí a nivel biológico

Probabilidad de transmisión por picadura



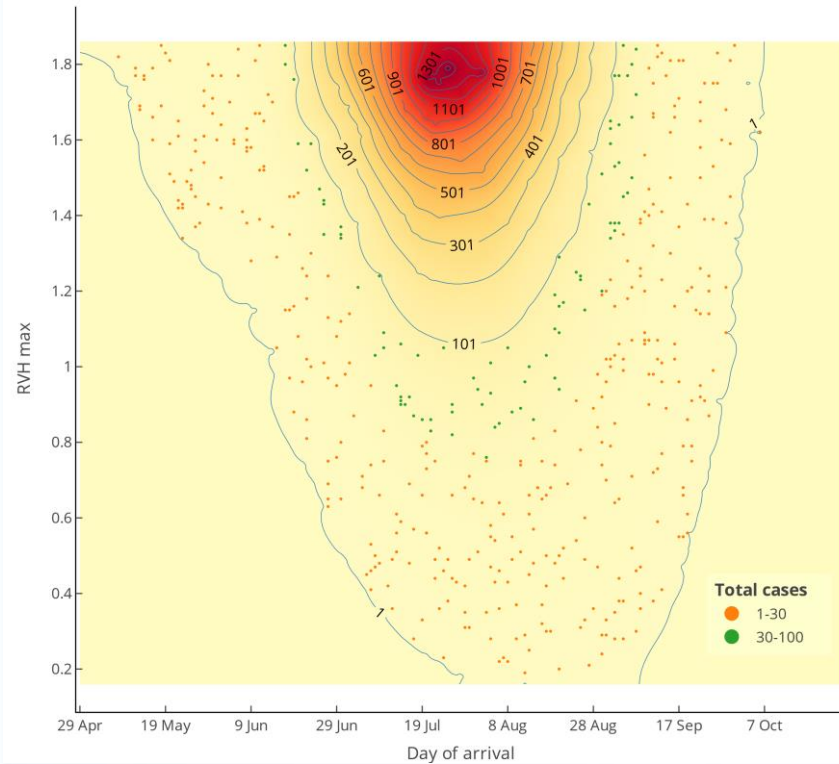
Supervivencia y DCG



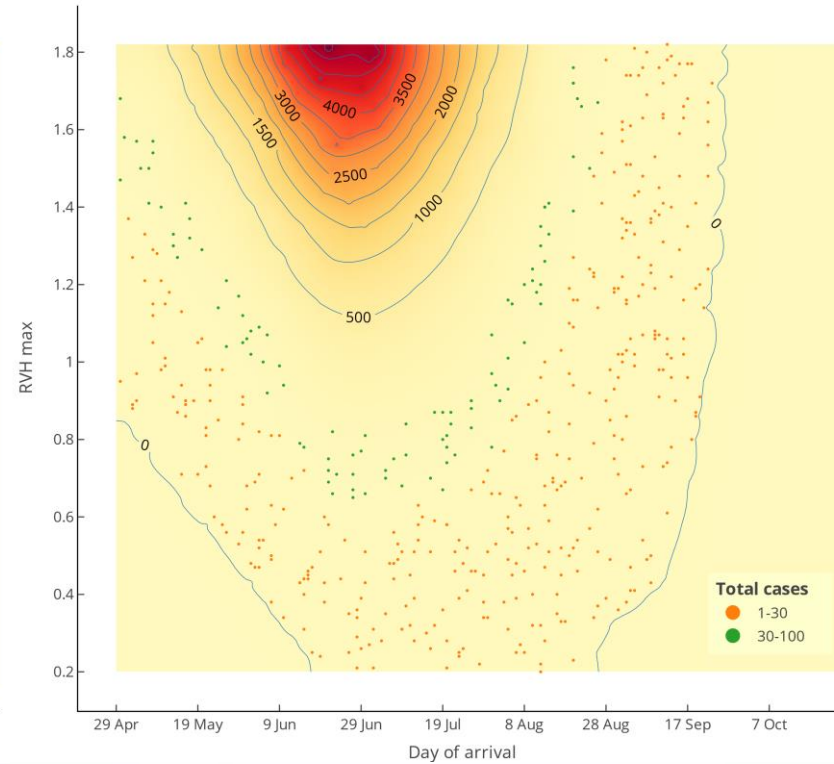


Pequeñas diferencias en la temperatura de las regiones tienen consecuencias desproporcionadas en las simulaciones

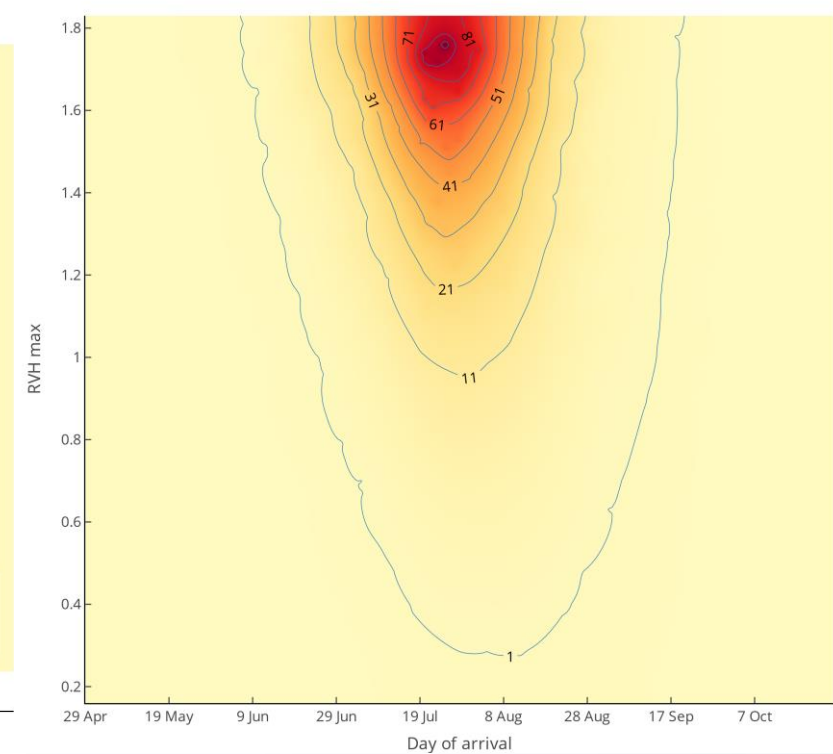
VALENCIA



CASTELLÓN



TARRAGONA



LIMITACIONES PRINCIPALES

Simplificación excesiva del fenómeno

Inherente a todo ejercicio de modelado

Múltiples asunciones ecológicas han quedado relegadas

El modelo de población vectorial es susceptible de incorporar mucha más complejidad, elementos como la capacidad de carga ecológica, rol del agua, disponibilidad de especies, entorno urbano, etc.

Fenómeno altamente estocástico e individual

La Dinámica de Sistemas es una gran herramienta a nivel poblacional. Es muy interesante para observar las tendencias dinámicas, pero el riesgo queda sobreestimado probablemente

Ausencia de datos de campo o vigilancia con los que comparar

Sin el trabajo entomológico de campo (encuestas, trampas de huevos, etc.) es imposible reflejar poblaciones cercanas a la realidad y calibrar los modelos

Capacidad de simulación en ausencia de información local

Que no está disponible la inmensa mayoría de las veces

Modelo adaptable entre contextos, fácil testar hipótesis

Cualquier investigador puede adaptar los parámetros o modelos a sus necesidades, emplear sus propios datos y testar escenarios fácilmente.

Traslación entre niveles geográficos

Emplear la RVH permite interpolar los resultados, modelando desde el nivel más local (barrio, ciudad, etc.) hasta otros más poblacionales

Extensiones del modelo

Respetando la estructura modular, cualquier parte del modelo puede ser ampliada, o nuevos módulos puede ser incorporados

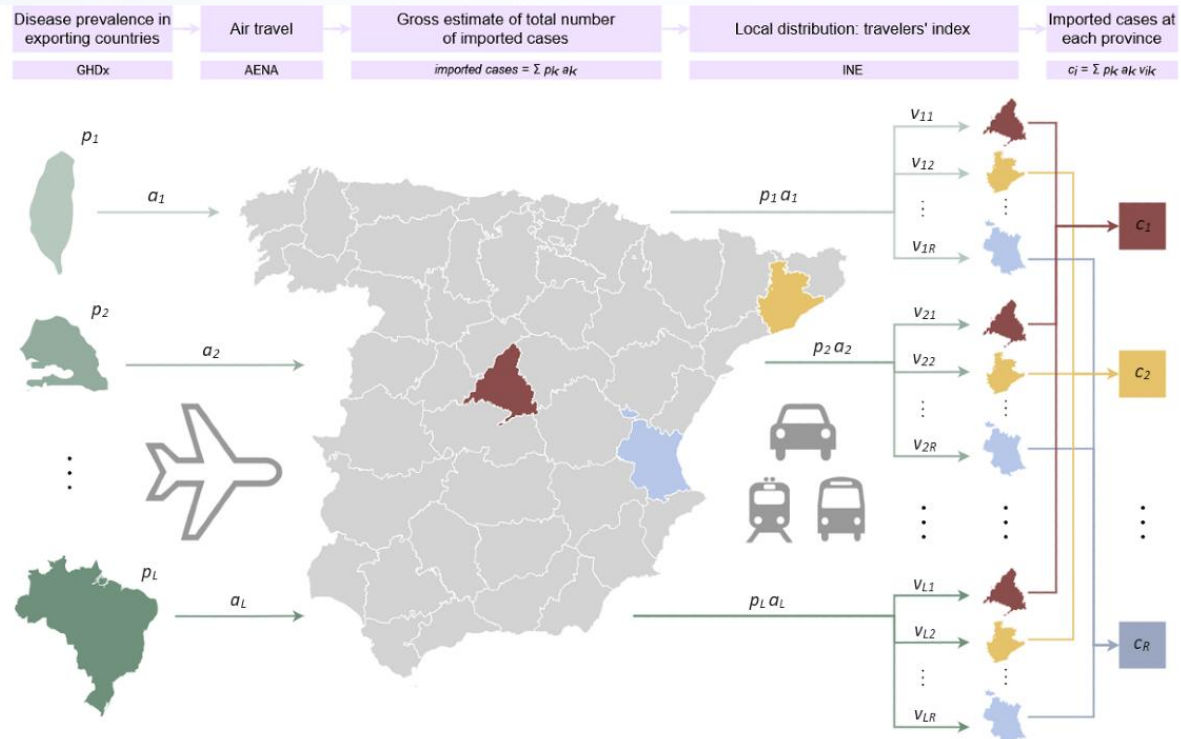
**FORTALEZAS Y
APORTACIÓN**

Más trabajos del grupo

Que podrían incorporarse a estos modelos

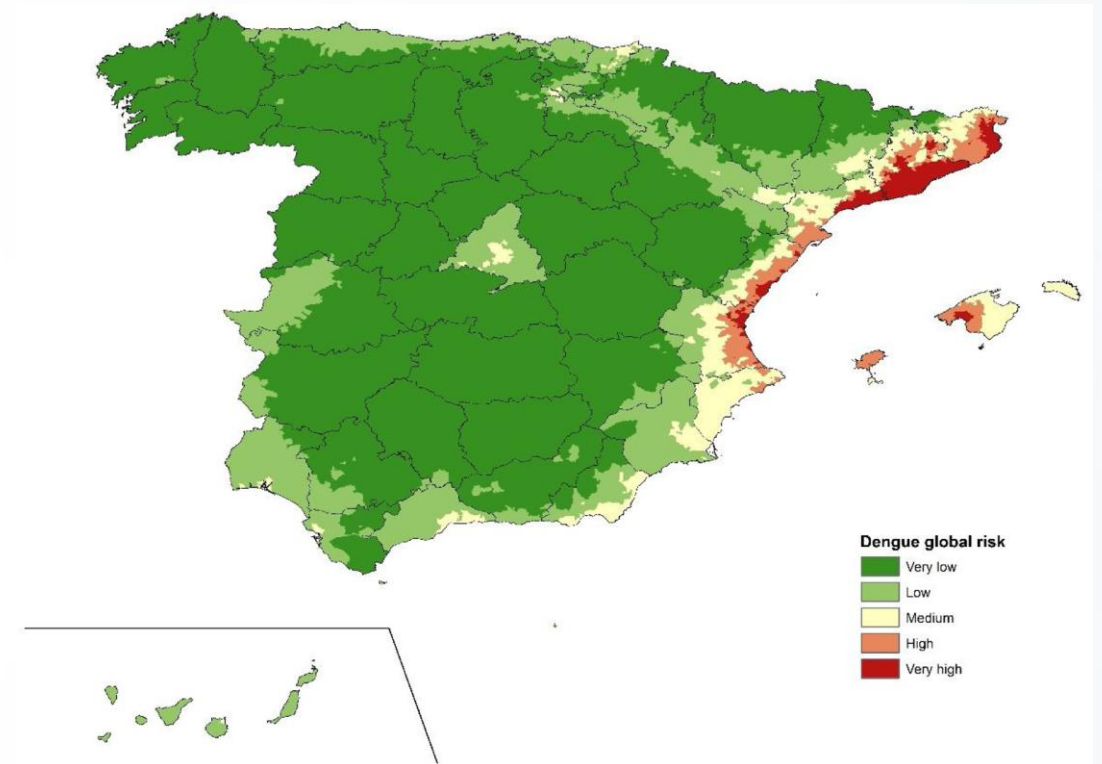
ÍNDICE DEL VIAJERO

Modelo de distribución de los potenciales casos importados tras su llegada



MAPA DE RIESGO DE DENGUE

Idoneidad vector + casos importados + viajeros internacionales + socioeconómicos



García-García D, Fernández-Martínez B, Bartumeus F, Gómez-Barroso D. Modeling the Regional Distribution of International Travelers in Spain to Estimate Imported Cases of Dengue and Malaria: Statistical Inference and Validation Study. JMIR Public Health Surveill 2024;10:e51191.

Fernández-Martínez B, Pampaka D, Suárez-Sánchez P, Figuerola J, Sierra MJ, León-Gomez I, et al. Spatial analysis for risk assessment of dengue in Spain. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. 2023 Oct 4; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213005X23001830>

Muchas gracias

