

## **Modelización de sistemas biológicos basada en agentes, con aplicación a la epidemiología**

### **Modelo basado en Agentes de Dengue en zona templada de Sud América: en el marco del PID**

Carlos M. Pais

Autores: Laboratorio de Cibernética – Departamento de Bioingeniería - Facultad de Ingeniería -Universidad Nacional de Entre Ríos, Ruta provincial 11, Km 10, Oro Verde, Entre Ríos, Argentina.

Contacto: [cpais@bioingenieria.edu.ar](mailto:cpais@bioingenieria.edu.ar)

#### **Resumen**

En los últimos años la propagación del Dengue en Argentina se ha transformado en un problema prioritario de salud pública debido al aumento interanual de la cantidad de casos. La posibilidad de predecir la evolución de esta enfermedad bajo distintas condiciones puede ser una herramienta de suma utilidad para la toma de decisiones en políticas de salud pública. Si bien existen varios modelos de Dengue, no se contaba hasta la fecha con uno que pudiera ser aplicado a zonas de clima templado. En este proyecto se desarrolló un modelo basado en agentes que toma como entradas las características poblacionales de una región; la movilidad de sus ciudadanos; la estimación de la cantidad de huevos del vector remanentes de la estación seca anterior; el perfil climatológico de la zona para el mismo año; la cantidad y fecha de aparición de los primeros infectados y la utilización de estrategias de control epidemiológico. El modelo desarrollado se ha utilizado para analizar la posible aparición y evolución de epidemias de Dengue en la ciudad de Oro Verde frente a distintas configuraciones de parámetros y variables de entrada. El modelo fue diseñado para poder ser aplicado a diferentes zonas geográficas con sus características climatológicas y poblacionales propias.

**Palabras claves:** Modelización basada en agentes; ABM Dengue; epidemiología.

## 1. Objetivos propuestos y cumplidos

El objetivo general de este PID es “Diseñar e implementar modelos basados en agentes en el área de la salud y epidemiología humana, que permitan generar el conocimiento necesario para aportar mejoras a la salud individual y colectiva de nuestro país”. Se proponía originalmente simular el comportamiento del sistema inmune humano y las epidemias de Dengue, Tuberculosis y sobrepeso corporal.

Este PID, tratando de dar profundidad y completitud a la investigación y desarrollo e intentando llegar a transferir los conocimientos al medio social en el que se enmarca la Universidad, se abocó sólo al diseño de un modelo basado en agentes de la epidemiología del Dengue en la ciudad de Oro Verde. Se eligió esta ciudad debido a que en ella se encuentra emplazada la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Entre Ríos y, además, pertenece a una zona templada de Sud América, región climática donde no se encontraban antecedentes de investigaciones vinculadas a la epidemiología de esta enfermedad.

De esta forma, el modelo desarrollado, que fue implementado en Repast<sup>1</sup>, simula la dinámica de la enfermedad de Dengue en la población de Oro Verde, incluyendo a los humanos con sus costumbres más relevantes para el sistema epidemiológico, a los mosquitos y considerando el impacto de las variables climáticas de la zona.

## 2. Introducción

El dengue es una enfermedad infecciosa aguda causada por el virus del dengue (DEN), arbovirus del género Flavivirus de la familia Flaviviridae, del cual se conocen cuatro serotipos inmunológicos: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. Se transmite por mosquitos hembra, principalmente de la especie *Aedes aegypti* y es un problema creciente para la Salud Pública mundial que no ha sido debidamente considerado como merece [1]. El dengue, es una de las enfermedades tropicales con mayor incremento de riesgo epidémico en las últimas décadas, debido a factores como el cambio climático, el crecimiento de la población con áreas más densamente pobladas, la inadecuada recolección de residuos y la gran producción de recipientes descartables que sirven como criaderos de mosquitos cuando se deja acumular agua en ellos. [2][3]. Según una estimación reciente de casos de dengue, se producen 390 millones de infecciones cada año, de los cuales, 96 millones se manifiestan clínicamente (cualquiera que sea la gravedad de la enfermedad) [2]. En otro estudio sobre la prevalencia del dengue se estima que 3900 millones de personas, de 128 países, están en riesgo de infección por los virus del dengue [4].

La primera epidemia de dengue reportada ocurrió en 1779-1780 en Asia, África, y Norteamérica; la ocurrencia simultánea de brotes en tres continentes indica que el virus y su mosquito vector han tenido una distribución mundial en las zonas tropicales por más de 200 años [5]. A partir de aquí, y considerando factores como el aumento de la temperatura media de la superficie de la tierra debida al cambio climático principalmente, el mosquito ha conseguido expandir su población más allá de las zonas tropicales y subtropicales. Así pues su adaptación en zonas templadas como el centro-norte de Argentina y extremo sur de Brasil (ciudad de Porto Alegre como cabecera de región), ha permitido la aparición de la enfermedad en los últimos años [6]. Las áreas con perfil climatológico templado presentan generalmente variaciones marcadas en los valores de temperatura durante las dos estaciones antagónicas de verano e invierno. Es por ello que el mosquito *Aedes aegypti* encuentra condiciones propicias de crecimiento y desarrollo en los meses más cálidos, o por el contrario, no puede sobrevivir en la temporada fría, con temperaturas incluso por debajo de los 0°C como ocurre en las zonas antes mencionadas [6] [7]. De la misma forma, se puede caracterizar a estas zonas geográficas como no endémicas, es decir que

---

**1.** Repast: Recursive Porous Agent System: es un kit de herramientas de modelado y simulación basado en el agente, gratuito, de código abierto y multiplataforma. Repast tiene múltiples implementaciones en varios idiomas [45] y características adaptativas integradas, como [algoritmos genéticos](#) y regresión.

no existe la prevalencia de la enfermedad en forma constante, sino que las mayores probabilidades de desarrollos de epidemias tienen que ver con temporadas primaverales y de verano para dichas áreas geográficas [8]. De esta manera, los brotes de la enfermedad en zonas templadas, serán propicios en los meses cálidos y están relacionados casi siempre con la entrada de un individuo que porta el virus, pero cuyo contagio se produjo durante un viaje a zonas endémicas tropicales principalmente [9]. Otra característica biológica importante del insecto es su capacidad de sobrevivir en estadio de huevo, cuando las condiciones climáticas no son las adecuadas para su eclosión a larvas y posterior desarrollo. Se le denomina estado de “diapausa” [10] y puede establecerse una analogía respecto de procesos de hibernación y ralentización de los metabolismos biológicos de otros animales o insectos. Así, esta condición ha beneficiado la supervivencia en áreas templadas, donde existen períodos con bajas temperaturas no propicias para la vida del mosquito y también temporadas con escasas precipitaciones (sequía). Esta última condición hará escasear los sitios con agua acumulada que son necesarios para la deposición de los huevos por parte del mosquito hembra, y el posterior desarrollo de las larvas.

La enfermedad puede manifestarse con síntomas habituales de fiebre y malestar general (dengue clásico), o en forma de dengue grave, también llamado de tipo hemorrágico. Cualquier serotipo puede producir formas graves de la enfermedad, aunque los serotipos 2 y 3 han sido asociados a la mayor cantidad de casos graves y fallecidos. Cuando una persona se recupera de la infección adquiere inmunidad de por vida contra el serotipo en particular. Sin embargo, la inmunidad cruzada a los otros serotipos es parcial y temporal. Las infecciones posteriores causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer el dengue grave [10].

El ciclo de la enfermedad posee una etapa extrínseca y una etapa intrínseca. La etapa intrínseca transcurre en el humano, con la exposición al virus causada por la picadura de un mosquito, luego la incubación del virus tiene una duración de entre cuatro y siete días, y la etapa de viremia que dura cinco a siete días [11]. La etapa extrínseca es la que sucede en el mosquito, desde que fue expuesto al picar a un humano infectado hasta que tiene la capacidad de contagiar la enfermedad. Luego de la exposición del mosquito, el virus se incuba durante un período de ocho a doce días, llegando a infectar las glándulas salivales y, entonces, el mosquito obtiene la capacidad de transmitir el virus hasta el final de su vida [11].

Dado que no existe un conocimiento acabado acerca de las causas y características de las epidemias de Dengue en áreas templadas de Sudamérica, una herramienta que permita simular un escenario probable de contagio en una población, resulta de vital importancia para los organismos de salud. Por ello, el modelo DAB (Dengue Agent Based) desarrollado en la Universidad Nacional de Entre Ríos, permite predecir las características evolutivas de la enfermedad a lo largo de un año. Brinda datos como la cantidad de casos que podrían ocurrir, los tiempos de inicio y extinción de la epidemia, y los momentos del año más susceptibles donde se deberían reforzar los controles respecto de la posible entrada de personas que porten el virus.

Este Proyecto ha sido premiado con el Subsidio a la Investigación Biomédica 2016 de la Fundación Florencio Fiorini y sus resultados vinculados a la línea de trabajo en Dengue, han sido presentados en el International Work Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering [12] y publicados en el libro editado por Springer “Lecture Notes in Computer Science” [13].

El sitio de estudio es la ciudad de Oro verde la cual se ubica a diez kilómetros al sur de la capital entrerriana y pertenece al Departamento Paraná, en la Provincia de Entre Ríos, cuyas coordenadas son 31°49'00"S 60°31'00"O, la misma cuenta con un clima templado con estación seca y es considerada no endémica [14].

Según el Censo Municipal de Población, Hogares y Viviendas llevado a cabo en el año 2013 la población total de Oro Verde ascendía a 5.192 habitantes. Se estima, por la tasa de crecimiento comparativa con el Censo Nacional de 2010, que actualmente residirían en la localidad más de 6.220 personas [14].

La ciudad fue adquiriendo las características de una ciudad universitaria a partir de la instalación en su territorio de instituciones educativas de nivel terciario y universitario. Estas juegan un papel significativo en el perfil socioeconómico y educativo de Oro Verde, así como también aportan un flujo diario de individuos principalmente en horarios diurnos.

Una de las utilidades de las herramientas de simulación (modelo DAB), es la de poder predecir el impacto de las acciones de control que se planifican, ya que comprendiendo la dinámica del sistema, se pueden plantear condiciones iniciales que provoquen una salida requerida. Para ello, todo sistema se vale de variables y parámetros de entrada que estimulan los procesos internos y producen determinados resultados a la salida. En el caso del modelo de dengue, a través de la configuración de las condiciones iniciales (variables de entrada), se pueden plantear escenarios de simulación, que den como resultado diferentes características de las epidemias que se pueden producir, así como sus probabilidades y tasas de ocurrencia. Ahora bien, si se pretende utilizar el modelo como herramienta que ayude al control de epidemias, los organismos de salud y prevención de dengue podrían simular situaciones de entrada particulares y evaluar los resultados. Por ejemplo, con la intención de reducir la probabilidad de desarrollo de epidemias, podrían aplicarse estrategias de control de la población de mosquitos a través de fumigaciones y/o eliminación de los criaderos (descacharrización). Pero también para lograr el mismo objetivo se podría optar por reforzar los controles de detección del caso inicial, que desencadena la enfermedad, o crear nueva infraestructura de salud especialmente dedicada al diagnóstico, tratamiento y aislamiento de los pacientes de dengue y otras enfermedades infecto-contagiosas. En fin, muchas son las estrategias que se pueden abordar para lograr el objetivo de evitar la cantidad de casos en epidemias y que pueden ser puestas a prueba en una herramienta de simulación computacional antes de ser llevadas a cabo en la práctica.

Un modelo correctamente depurado, también tiene la capacidad de generalización, es decir que puede predecir correctamente las salidas en entornos equivalentes para los que fue desarrollado. Para el modelo de Dengue, este debería reproducir epidemias en climas templados de diferentes ubicaciones geográficas, con diferentes tamaños de poblaciones y comportamientos de las mismas (en base a capacitaciones, conocimiento y acciones de control). Es por este motivo, que el desarrollo del modelo DAB, ha tomado referencia de un caso real de epidemia reportado en el año 2002 en la Isla de Pascua en Chile. Los resultados han sido contrastados para establecer un punto de referencia inicial, ya que la ubicación geográfica de dicha isla comparte características climáticas de zona templada como en la ciudad de Oro verde.

### 3. Marco teórico y metodológico

Los modelos basados en agentes (ABM) constituyen un método de modelado y simulación computacional para el estudio de la organización y la dinámica de sistemas complejos. Un ABM se compone de una sociedad artificial integrada por agentes autónomos y heterogéneos que interactúan de modo no trivial entre sí y con el entorno, de acuerdo con ciertas reglas, teniendo una arquitectura social y cognitiva. El aspecto social alude a los aspectos de heterogeneidad, autonomía, interdependencia e "incrustamiento" social que caracteriza a los agentes; mientras que los aspectos cognitivos se refieren a sus capacidades heurísticas y adaptativas [15].

Los ABM presentan características que los vuelven muy versátiles y aplicables a casos de epidemias reales basadas en enfermedades mediadas por vector, como la que se abordó en este proyecto.

#### 3.1 Antecedentes

En los últimos 25 años del siglo 20 la superficie terrestre aumentó en 0.4° C su temperatura promedio y se proyecta que durante el siglo 21 aumente de 2 a 3 °C [16]. Las consecuencias de este cambio climático impactan tanto directa como indirectamente sobre la salud humana. Los impactos indirectos

tienen que ver con los patrones de transmisión de algunas enfermedades infecciosas mediadas por vectores. Los mosquitos típicamente proliferan en zonas tropicales y subtropicales, por esto es que existe un conjunto de conocimientos bastante depurado respecto de la patología y su transmisión en este tipo de climas. Sin embargo, hay evidencia de que este insecto se ha adaptado para sobrevivir en zonas templadas, principalmente entrando en diapausa durante el invierno [10]. Estas características hacen que en nuestros días vuelvan a emerger las patologías mediadas por el vector mosquito y que, por consecuencia, no exista un conocimiento tan acabado de la forma en que las epidemias que éste transmite se desarrollan en climas templados.

### 3.2. Estado actual del conocimiento sobre el tema

A fines de la década del 90 los modelos basados en agentes (ABMs del inglés Agent Based Models) surgen a partir de los avances teóricos logrados en los campos de sistemas complejos, caos, autómatas celulares y cibernética, pasando a ser ocupados como un nuevo paradigma de simulación que representa una desviación de la simulación de eventos discretos [17]

La primera razón por la cual los ABMs comienzan a ganar popularidad se debe a que estos pueden simular y ayudar a analizar sistemas complejos organizados o autoorganizados. Esto significa que el paradigma ABM puede representar “grandes” sistemas que surgen a su vez de las interacciones de muchos subsistemas (o agentes).

Estas características de los ABMs los vuelven muy versátiles. Son múltiples las áreas en las que la modelización basada en agentes ha tenido impacto, entre ellas podemos destacar el uso en agricultura para determinar los riesgos de exposición a pesticidas [18]; en antropología, para determinar patrones de asentamiento y migración de civilizaciones desaparecidas [19]; en criminalística, para simular ambientes urbanos en los cuáles algunos agentes son delincuentes [20]. Es importante resaltar que este tipo de sistemas se caracterizan por ser, en muchos casos, impredecibles y poseer una estructura descentralizada.

Los primeros trabajos en hacer uso de ABMs para estudiar problemas de salud pública se utilizaron para abordar enfermedades infecciosas [21]. Sin embargo, con el tiempo su uso se ha expandido a otras áreas como la investigación de enfermedades crónicas [22] y la epidemiología social [23]. La facilidad con la que estas estrategias de modelización permiten integrar el comportamiento individual en marcos de trabajo que ven a la salud como el producto de la interacción de factores biológicos, sociales y ambientales ha contribuido al uso de los ABMs [23]. Otros ejemplos del su uso de manera exitosa en el campo de la salud pública pueden verse en distintas áreas, como en la epidemiología del abuso de drogas [24], y en investigaciones de la influencia del ambiente y vecindario sobre la salud, a través de los efectos sobre la dieta y el ejercicio [25]

Respecto a la forma de implementación de los ABMs, se pueden utilizar lenguajes de propósito general como C, C++, Java o Python, o lenguajes de computación científica como MatLab. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado múltiples herramientas con el fin específico de generar ABMs. Estas van desde simples librerías que trabajan basadas otros entornos hasta entornos de desarrollo integrados. Es difícil realizar una lista exhaustiva y actualizada de estas herramientas, ya que están en constante desarrollo, algunas de los más utilizados son Repast (en sus diferentes versiones), MASON, Swarm, Eclipse, NetLogo y AnyLogic [26].

### 3.3. Metodología para alcanzar los objetivos

La mayoría de las actividades fueron llevadas a cabo en el Laboratorio de Cibernética usando tanto la computadora de la asignatura Modelización de Sistemas Biológicos como las del Laboratorio y el resto de sus instalaciones. Debido a que en este proyecto se llevan a cabo procesos de cómputo intensivo, se hace necesario el uso de una herramienta de procesamiento acelerado como brinda el Clúster de Computadoras del Laboratorio de Cómputo Avanzado de la FIUNER.

Como metodología se utilizó el protocolo ODD (ODD del inglés Overview, Design concepts and Details) para describir el modelo desarrollado en el PID. Este protocolo creado por Grimm y colaboradores en el 2006 [27] y actualizado en el 2010 [28] Design concepts, and Details, propone un marco común para describir y comunicar modelos basados en agentes. El mismo es ampliamente utilizado por la comunidad científica [28] Design concepts, and Details [29].

Siguiendo este protocolo, el modelo se describe en una secuencia de siete apartados distintos repartidos entre tres bloques para proporcionar la información en un orden y complejidad que permitan al lector una construcción acumulativa a partir del conocimiento previo del modelo. En primer lugar, en el bloque Overview, se presenta el contexto que sustenta al modelo y la información general del mismo como su propósito, variables de estado, escalas, y perspectiva del proceso y programación. En segundo lugar, en el bloque Design Concepts, se exponen los conceptos generales y rasgos propios de los sistemas complejos que hay detrás del diseño del modelo, como la emergencia, adaptación, finalidad, predicción, interacción, sensibilidad, estocasticidad, colectivos. Y finalmente, en el bloque Details se tratan los detalles más técnicos como inicialización, entrada, y submodelos [27].

Para el desarrollo del modelo computacional hecho en Repast se utilizó una metodología en la que en cada paso se iteró el proceso de diseño y depuración hasta obtener resultados acordes con lo esperado. Esta depuración consistió en cambiar algunas características de la etapa en la que se estaba trabajando o incluso cambiar diseños o supuestos de etapas anteriores, por lo que no se puede decir que su evolución de manera lineal respecto del tiempo a lo largo de las distintas etapas de proyecto. Por el contrario, los ciclos de diseño y depuración tuvieron saltos hacia etapas anteriores tantas veces como fue necesario para conseguir resultados satisfactorios.

### 3.4. Infraestructura utilizada

El Laboratorio de Cibernética posee un espacio físico ubicado en el Anexo I de la Facultad de Ingeniería que cuenta con tres oficinas, un espacio común para reuniones, la habitación donde se encuentra emplazado el Clúster de computadoras. En este ambiente se cuenta con escritorios, sillas, equipamiento de laboratorio, muebles, biblioteca, pizarrón, red con acceso a internet, climatización y demás equipamiento de oficina.

El Clúster de computadoras que se encuentra emplazado en el espacio físico del Laboratorio de Cibernética pertenece al Laboratorio de Cómputo Avanzado de la Facultad de Ingeniería, éste fue creado por resolución 347/12 del Consejo Directivo de la Facultad de Ingeniería para ser utilizado en tareas de investigación y desarrollo.

## 4. Desarrollo del Modelo

### 4.1. ODD Modelo de Dengue en Oro Verde

#### 4.1.1. Propósito

El modelo simula una epidemia de Dengue en la población de Oro Verde durante un periodo de un año. Con este modelo se pretende entender, estudiar, evaluar sensibilidad de parámetros y eventualmente predecir las características de una posible epidemia de Dengue, así como estudiar y diseñar estrategias de control epidemiológicas.

#### 4.1.2. Entidades, variables de estado y escala

El modelo consta de tres tipos de agentes diferentes. Por un lado, se modelan 7000 humanos, sin considerar que en el periodo de un año cambie esa cantidad por muertes, mudanzas o nacimientos. Se incluyen en el modelo agentes que representan a los mosquitos, quienes aumentan en cantidad durante la primavera y decrecen en otoño, llegando a una estabilización en los meses más cálidos con una población entorno a los 15000 individuos. Los valores instantáneos de cantidad de mosquitos adultos

se determinan a partir del submodelo acuático descrito más adelante. Finalmente se contempla un agente que representa a la ciudad de Oro Verde.

• **Agente Humano**

Todos los humanos comparten las mismas características de tiempo de incubación y de viremia según se describe en el Figura 1. También cada humano posee como parámetro su estado de salud, donde emulando un modelo de tipo SEIR [30], el humano puede tener 4 estados (como se puede ver en la Figura 1). El estado susceptible (S), marca a un humano que nunca tuvo la enfermedad y por lo tanto pueda ser infectado. El estado expuesto (E) es el estado que adquiere un humano cuando es picado por un mosquito infectado, en este estado no infecta a mosquitos sanos que lo piquen. El estado infeccioso (I) es el estado siguiente, al cual se ingresa pasado un tiempo de incubación, donde el humano puede contagiar el virus a los mosquitos sanos que lo piquen. Finalmente, el estado recuperado (R) al que se ingresa pasado el estado de viremia, es propio de los humanos, que ya recuperados de la enfermedad, no pueden volver a enfermarse por ser inmunes, considerando que el Dengue otorga inmunidad a todos los serotipos por un periodo de tiempo que supera a los límites de este modelo. Es importante aclarar que se modela un solo serotipo de virus de Dengue.

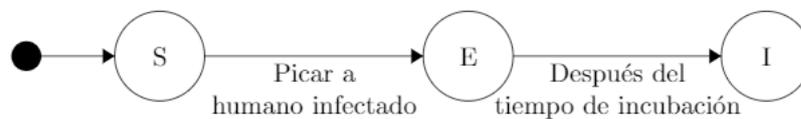


**Figura 1** – Diagrama de estados del submodelo de desarrollo de la enfermedad de Dengue en humanos.

El tiempo de incubación del virus y de viremia en humanos, se considera con valor medio de 5 días, con una desviación de 0.5 días con distribución normal.

• **Agente Mosquito Adulto**

Todos los mosquitos comparten las mismas características de tiempo de incubación y de viremia. Emulando un modelo SEI [30], los mosquitos poseen parámetros para almacenar su estado de salud, como se puede ver en la Figura 2. El estado susceptible (S) representa a los mosquitos no infectados que al picar a un humano enfermo pueden contagiarse. Los mosquitos en estado expuesto (E) representan a aquellos que poseen el virus, pero todavía no les es posible contagiarlo a través de picaduras. Finalmente, el estado infeccioso (I) es propio de los mosquitos que, al picar a un humano en estado susceptible, le hacen pasar al estado expuesto. El estado removido no está presente en el agente mosquito, porque se considera que se muere antes de adquirir inmunidad. Otro parámetro común a todos los mosquitos es el tiempo de vida. Los mosquitos almacenan una posición actual definida en la grilla y además recuerdan la posición de nacimiento, para limitar su distancia de vuelo a un radio máximo de esa posición.



**Figura 2** – Diagrama de estados del submodelo de desarrollo de la enfermedad de Dengue en mosquitos.

El tiempo de vida de los mosquitos depende de la temperatura y humedad ambiente cuyas ecuaciones surgen del trabajo realizado por Lewis, D. J. [31]:

$$\begin{aligned}
 t_{medio} &= 33.29 - 2.0307T - 0.03654H + 0.04054T^2 + 0.001703TH + 0.0004375H^2 \\
 t_{std} &= 12.51 - 0.9804T + 0.009028H + 0.01958T^2 - 0.0007759TH + 0.0002305H^2
 \end{aligned}$$

**Ecuación 1** – Adaptados del trabajo realizado por Lewis[31].

Donde  $t_{medio}$  es el tiempo medio de vida calculado para cada agente mosquito,  $t_{std}$  es el desvío estándar que le corresponde,  $T$  es la temperatura y  $H$  la humedad relativa, en la ciudad de Oro Verde, del día de nacimiento del mosquito. Los valores de  $T$  y  $H$  son promediados para obtener una medida representativa de todo el día.

El tiempo de incubación del virus en el mosquito sigue la ecuación estudiada por Helmersson en 2012 [10].

$$text = (4 + e^{(4-0.123T)})384$$

**Ecuación 2** – Adaptada del trabajo realizado por Helmersson[10].

Donde  $text$  es el tiempo de incubación extrínseco (tiempo de incubación del mosquito), y  $T$  es la temperatura media diaria en Oro Verde.

El modelo considera que un agente mosquito pueda picar a más de un humano para completar la ingesta de sangre, y si éste estuviera infectado, podría contagiar a más de una persona en el proceso. Por ello se considera una media de 2 picaduras [32] a distintas personas por ciclo de ingesta de sangre con una desviación estándar de 1 picadura.

- **Ciclo gonotrófico**

Está relacionado a los periodos de picar, gestar, poner huevos (ovoposición) y volver a alimentarse.

El modelo actualiza el estado del ciclo de cada agente, en el cual se verifica se complete cada periodo, si ya pica y se llenó de sangre pasa a el periodo de gestación (dos días), en caso de completar la gestación se habilita la búsqueda de un contenedor para ovopositar. También se controla la cantidad de ovoposiciones.

Luego de poner los huevos se lo habilita para que pique y de esta forma genere un nuevo ciclo gonotrófico. La rutina conlleva a picaduras exitosas y frustradas y se comprueba que el mosquito este lleno para inicializar la gestación nuevamente. Se lleva un conteo de ciclos gonotróficos ya que este tiene un máximo de 3 según el tiempo de vida del mosquito [33].

- **Ciclo Circadiano**

El comportamiento del mosquito adulto basado en el ciclo circadiano del mismo, se aproxima a partir de una función de probabilidad de actividad definida para un día (12 ticks), cuya ecuación se adaptó de [34], Jones et al han demostrado que cambios sustanciales en el patrón y la cantidad de actividad de vuelo circadiano acompañan a los cambios fisiológicos que tienen lugar después del apareamiento y durante el ciclo gonotrófico. Esto sugiere que el mosquito hembra está cambiando entre distintos programas de comportamiento relacionados con las actividades esenciales, el apareamiento, la búsqueda de huéspedes y la puesta de huevos. Las hembras alcanzan un alto nivel de actividad espontánea a los 3-4 días de la emergencia de la pupa. Después de la alimentación con sangre, las hembras inseminadas se vuelven casi totalmente inactivas durante aproximadamente 48 horas (gestación) y luego muestran un patrón de actividad unimodal que es consistente con el comportamiento de ovoposición.

$$Pactv = -at^4 + bt^3 - ct^2 + dt + e$$

a	0.00259843498592661
b	0.0612607953396546
c	0.444711088037163
d	0.999856190885920
e	0.176467821119740

**Ecuación 3** – Ecuación adaptada del trabajo de Jones, M. D. R.[34].

Donde  $Pactv$  es una probabilidad uniforme que varía entre 0 y 1 y  $t$  varía entre 0 y 12 (ticks correspondientes a un día). De esta manera, de acuerdo a la necesidad del mosquito, ya sea de sangre o de ovopositar el mismo se mueve en una vecindad de Moore de radio 1, para buscar humanos o contenedores de agua.

El mosquito obtiene la sangre humana a través de la picadura, de esta manera se tiene en cuenta dos tipos de las mismas, la primera una picadura exitosa en la cual el mosquito consiguió sangre, y la segunda es una picadura frustrada por no encontrar humanos. El mosquito recuerda que tiene que picar y siga intentándolo hasta poder lograrlo, de lo contrario sigue buscando.

Durante la digestión o gestación, no pican, no se mueven, no buscan. Este periodo dura dos días (24 ticks). Los adultos no pueden pasar más de dos días buscando un lugar para ovopositar.

- **Agente Ciudad**

Finalmente el agente que modela la ciudad es más simple, no posee comportamientos. Almacena los datos de la cantidad de habitantes, tamaño de la ciudad y temperatura según el día del año. La ciudad se representa con una grilla cuadrada de 200 por 200 casilleros, donde cada casillero tiene 5 metros en ambas direcciones. Además, el agente ciudad tiene almacenado un área donde pueden encontrarse casas, una lista de lugares de trabajo, una lista de lugares de esparcimiento, un área donde se pueden encontrar otros lugares a visitar. Este agente también cuenta con una distribución de probabilidad de velocidades de los humanos y la matriz de transición del modelo de Markov del submodelo de movilidad de los humanos que será descrito más adelante.

- **Proceso general y cronología**

En el modelo se considera que los días poseen 12 horas, que corresponden desde las 8:00 hasta las 20:00, representando las horas en que el *Aedes aegypti* está activo. La simulación contempla 365 días, comenzando en el mes de Julio de un año, hasta Junio del año siguiente.

El humano tiene un movimiento dirigido por lugares de paso definidos por un modelo de Markov, cambiando de ubicación cada una hora, y moviéndose entre los lugares a una velocidad definida por una distribución de probabilidad. El mosquito tiene un movimiento limitado a un radio de 15 metros del lugar de nacimiento, y se desplaza en ese radio en búsqueda de humanos o contenedores para ovoposicionar.

Los mosquitos pican enseguida de nacidos (asumiendo que son todas hembras que han sido inseminadas ni bien se convierten en adultos) o cada vez que completan un ciclo gonotrófico. Como se introdujera anteriormente, cada ciclo gonotrófico se define como la suma de los procesos de la ingesta de sangre durante la picadura, la gestación de los huevos y la ovoposición de los mismos en un recipiente con agua. Entonces la duración de cada ciclo gonotrófico quedará sujeta a procesos estocásticos de encuentros de humanos que picar y sitios de agua donde ovoposicionar, así como también por el período de gestación de los huevos dado por la naturaleza biológica del insecto.

Cuando un mosquito sano pica a un humano en estado infeccioso, el mosquito se infecta, y pasado un tiempo de incubación, este infecta a todos los humanos que pique a futuro. Los humanos sanos picados por un mosquito infeccioso, pasado el tiempo de incubación, pasan a estar ellos en estado infeccioso, como se representa en la Figura 1. Un humano infeccioso, luego del tiempo de viremia, pasa a estar en un estado recuperado, donde no tiene capacidad de transmitir el virus.

#### 4.2.3. Conceptos de diseño

- **Principios Básicos**

El objetivo general del modelo es simular una epidemia de Dengue considerando la población y temperaturas de la ciudad de Oro Verde. Considerar la temperatura permite controlar la población de mosquitos en las diferentes épocas del año, además de controlar para cada mosquito el tiempo de vida

y el tiempo de incubación extrínseco siguiendo ecuaciones observadas en mosquitos reales.

- **Sensado**

Los humanos no sensan su medio próximo más allá de detectar los bordes de la grilla, pero tienen programado su derrota por la grilla en función de la actividad (trabajo, consumo, ocio) que le es sorteada en el transcurso del día. Los mosquitos sensan la presencia de humanos en la cercanía, para dirigirse hacia ellos. Como se describió anteriormente, los mosquitos son afectados por la temperatura del medio ambiente.

- **Observación**

El principal parámetro que se observa del modelo es la curva epidemiológica, es decir, la cantidad de humanos infectados en el tiempo. Se pueden realizar mediciones sobre parámetros o variables de cada agente en particular, aunque no son el objeto de estudio.

- **Estocasticidad**

Como se ha descrito hasta aquí, muchas de las variables del modelo tienen estocasticidad. Más adelante, en la sección de submodelos, se verán otras.

#### 4.2.4. Otros conceptos de diseño

Este modelo no incluye ningún comportamiento de adaptación frente a ningún objetivo, ni existe ningún aprendizaje de los agentes, aunque podría hacerse para simular algunos comportamientos vinculados a campañas de concientización, por ejemplo. Los agentes no predicen de ninguna forma posibles estados futuros. Todos los agentes mosquitos tienen los mismos comportamientos entre sí, al igual que los humanos, no existen subclases, colecciones, familias, ni consideración alguna que agrupe o diferencie a los agentes más allá de los parámetros propios de cada uno.

#### 4.2.5. Inicialización

El modelo inicia con 7000 humanos, y ningún mosquito. Los humanos están distribuidos en el plano en la posición que corresponde a su casa. Se considera un flujo de humanos diario en horario laboral, ya que individuos de otras ciudades aledañas trabajan en Oro verde, así como también un flujo de habitantes locales hacia otras ciudades donde tienen actividades laborales y educativas. De esta manera en un cierto tiempo ingresa un humano con dengue como caso índice.

- **Datos de entrada**

Los factores de entrada, son aquellos valores configurables por el usuario, a través de los cuales se puede interactuar con el modelo y plantear distintos escenarios probables de la situación real para ser evaluados en las ejecuciones del software. Estos factores se corresponden principalmente con características ambientales del lugar donde conviven humanos y mosquitos, y con cantidades y atributos propios de estos participantes. Se citan como ejemplo a los valores de temperatura, humedad y lluvias del medio ambiente, también a los tamaños de cada población, sus patrones de movimiento y comportamiento e índices de nacimientos y muertes de mosquitos, entre otros.

Existe un importante número de factores de entrada que el modelo sustenta, los cuales pueden clasificarse con más de un criterio. Un primer agrupamiento separa a aquellos que se han programado con valores fijos o bien con una distribución de probabilidad determinada, pero que no se puede modificar o configurar al realizar una nueva ejecución. Sus valores representan alguna característica del ambiente, de los humanos o de los mosquitos, que se mantienen constantes o con despreciable variación independientemente del escenario que se plantee. Un ejemplo de este tipo de factores es la cantidad de días que el *Aedes* incuba el virus, desde el momento de contagio, hasta que es capaz de transmitirlo a un humano con una picadura. Su función de distribución de probabilidad (FDP) para este caso, será la misma en cualquier ejecución posible del modelo. Tal es la condición de estos que, si se interviniera sus valores, se estaría introduciendo errores conceptuales y no compatibles con la realidad de la enfermedad infec-

ciosa. Éstas se clasifican como **constantes exógenas**.

Un segundo grupo en esta clasificación son los factores que, si bien se pueden configurar en el inicio de una ejecución, se establecen una única vez para la situación de ejecución planteada. Es el caso de la cantidad de habitantes humanos en la ciudad de Oro Verde, donde sucede la hipotética epidemia, que no cambiará en los tiempos de estudio del modelo. Se llamarán **constantes exógenas locales**.

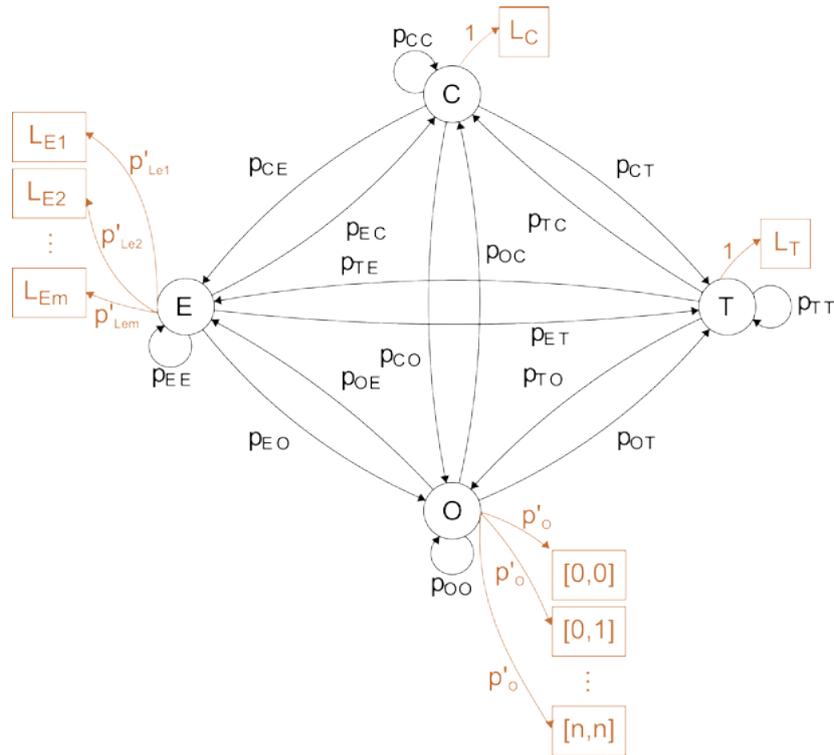
El tercer conjunto corresponde a los **factores configurables**, los que recibirán ese mismo nombre. Una vez establecidos en cada ejecución del modelo, configuran algún comportamiento o cantidad que impacta en la dimensión de la epidemia, en tamaños, morfología y/o duración. Ejemplos de estos últimos son la cantidad de picaduras que el mosquito efectúa para completar una ingesta, y el momento del año de simulación donde ingresa el primer caso de humano infectado, capaz de desatar el proceso epidémico.

#### 4.2.6. Submodelos

- **Modelo de movimiento humano**

Los humanos seleccionan la sucesión de lugares a visitar con un modelo de Markov con cuatro estados, Casa, Trabajo, Esparcimiento y Otros (ver Figura 3). El lugar de la Casa representa el hogar y está determinado para cada humano, también el del Trabajo está definido para cada humano, pero puede ser compartido por varios. Las localizaciones de Esparcimiento son comunes a todos los humanos, como centros comerciales, religiosos o culturales. Los lugares marcados como Otros son ocasionales, y representan visitas a lugares menos frecuentes, como ser una vivienda de otra persona, o un local comercial menos concurrido. El desplazamiento entre los diferentes lugares se realiza en trayectoria recta y a una velocidad seleccionada de una distribución de probabilidad multimodal de velocidades común a toda la población, donde cada moda de la distribución corresponde a un diferente medio de transporte (a pie, colectivo, auto). No se tuvieron en cuenta otras trayectorias debido a que esta variable posee poco impacto en el modelo ya que el tipo de mosquito modelizado no pica en lugares abiertos.

Las probabilidades de transición del modelo de Markov varían respecto al momento del día, siendo diferentes en 4 franjas horarias de 3 horas (8:00 a 11:00, 11:00 a 14:00, 14:00 a 17:00 y 17:00 a 20:00) representando el cambio de comportamiento de los humanos en los diferentes momentos del día.



**Figura 3:** Grafico de estados del modelo de movilidad propuesto. Los cuatro estados, marcados en círculos, representan C: Casa; T: Trabajo; E: Esparcimiento; O: Otros. En los nodos rectangulares se muestran las posibles salidas de cada estado, es decir, cada posición de paso. Los estados C y T tienen una sola posible salida, por lo tanto esa salida posee una probabilidad de 1 de ser elegida. El estado E tiene diferentes salidas posibles seleccionadas de una lista con lugares  $L_{Em}$ , con una probabilidad propia  $p'_{LEm}$  en cada lugar. El estado O selecciona su salida aleatoriamente de manera equiprobable de un área definida

El mosquito se mueve en promedio 5 metros por cada hora, es decir, a  $5 \times 10^{-3} \text{ km/h}$  promedio, acorde al comportamiento del mosquito de desplazarse distancias cortas bajo condiciones normales y de forma intramuros. El movimiento del mosquito queda limitado a un radio de 15 metros del lugar de nacimiento, [35][36] simulando el comportamiento domiciliario de este insecto. Si el mosquito detecta la presencia de un humano en un radio de 15 metros respecto a su posición, este se desplaza en dirección hacia el humano. Si no se detectan humanos, se mueve a un lugar aleatorio colindante.

• **Modelo Acuático**

El submodelo acuático funciona estimando la cantidad de mosquitos adultos en la unidad de tiempo considerada (1 día). Para ello el modelo propone una dinámica evolutiva basada en el ciclo de vida del aedes aegypti compuesta por 4 etapas: huevo, larva, pupa y adulto. Cada etapa se modela en términos de eventos aleatorios con tasas de desarrollo determinadas a partir de los datos biológicos disponibles para el mosquito [33][37], y parámetros meteorológicos [38] que participan conjuntamente. Para cada estadio se asigna también, una probabilidad de muerte espontánea, por causas ajenas al ciclo natural. El conjunto, estas dinámicas de evolución y los eventos estocásticos de muerte, determinan la mecánica de maduración desde huevo hasta adulto, y la prevalencia en cada estadio respectivamente.

Las hembras adultas son las que realizan las picaduras en humanos, proceso por el cual obtienen sangre rica en proteínas, que utilizan para completar la ovogénesis. Cada hembra pone una cantidad de huevos acorde a su peso, con una relación de 46.5 huevos por miligramo. El peso promedio de una hembra de tres días de vida es de 1.35 mgr [33]. Se considera este peso promedio, entonces se obtienen 70 huevos por hembra. El modelo tiene en cuenta la participación de mosquitos hembra únicamente porque el macho no produce picaduras. A raíz de esto, solo se toman 35 de los 70 huevos depositados en

cada ciclo gonotrófico, siguiendo una relación aproximada de 1.02 machos por cada hembra que llega a la adultez [39].

Cada ciclo gonotrófico en la hembra comprende los procesos de picadura, gestación y deposición de los huevos, y la cantidad de veces que complete este ciclo en su vida, dependerá de los días que viva, de la disponibilidad de humanos que picar y los sitios de contenedores de agua donde depositar los huevos. También estarán en juego las probabilidades de encuentros entre los humanos y los mosquitos y el éxito de intento de picadura. A su vez los días de vida están sujetos a variables como la temperatura, la humedad y eventos estocásticos descritos previamente.

Los huevos son depositados en superficies húmedas justo por encima del nivel del agua. El *Aedes aegypti* prefiere contenedores pequeños tales como latas, cubos, neumáticos y botellas que contengan agua. La eclosión de huevos es estimulada por la irrigación, por lo tanto, es más probable que ocurra después de la lluvia. Previo a ello, los huevos requieren un período de maduración antes de estar listos para su evolución a larvas, proceso que depende de la temperatura como se describe seguidamente. Tanto la larva como la pupa son etapas activas, pero solo las larvas comen. La duración de la etapa larvaria y pupal es mediada, como en el caso anterior, por la temperatura diaria. Al final de la etapa acuática, el adulto emerge de la pupa con una tasa de mortalidad del 17% [33] (adulto aparición).

• **Dinámica evolutiva entre estadios: tasas de desarrollo**

Las tasas de Desarrollo son tomadas como resultados de un modelo termodinámico desarrollado por Sharpe and DeMicheele [40]. De acuerdo a este modelo, el proceso de maduración está controlado por una enzima que está activa a un rango de temperatura dada y la enzima se desactiva fuera de dicho rango. Partiendo del modelo de DeMicheele, en 1981 Schoofield [41] Introduce un modelo simplificado con solo la temperatura de desactivación. La tasa de desarrollo resulta como sigue:

$$dR(T) = \frac{Ha \left(\frac{1}{298} - \frac{1}{T}\right)}{e^{\frac{Hh}{R} \left(-\frac{1}{T} + \frac{1}{T_{12}}\right)}} Rdk T$$

**Ecuación 4** – Modelo simplificado para tasas de desarrollo de Schoofield [41].

Donde  $dR(T)$  es la tasa de desarrollo dependiente de la temperatura  $T$ . Luego se incluye un conjunto de parámetros termodinámicos específicos de cada estadio:  $Rdk$  (Tasa de desarrollo a 25°C sin asumir la inactivación enzimática),  $Ha$  (entalpia de activación de la reacción catalizada por las enzimas),  $Hh$  (cambio en la entalpia asociada con enzimas),  $T_{12}$  (temperatura a la que la enzima es activada al 50%),  $R$  (constante universal de los gases).

Los valores de los parámetros termodinámicos para cada etapa se presentan en la Tabla 1, determinados por Focks D.A. y col., en 1993 [42].

	R	Rdk	Ha	Hh	T12
Huevo	0.98588	0.24	10798	100000	14184
Larva	0.98588	0.2088	26018	55990	304.6
Pupa	0.98588	0.384	14931	-472379	148

**Tabla 1** – Parámetros de ecuación de desarrollo metabólico del *Aedes aegypti*. [42]

El período en días requerido por cada etapa para evolucionar se calcula como:

$$dR * DiasTotales = 1$$

$$L(t, T) = L(t_0, T_0)e^{-\beta(T)t}$$

$$P(t, T) = P(t_0, T_0)e^{-\beta(T)t}$$

El modelo progresivamente acumula los días de supervivencia de cada individuo acuático (huevos, larvas y pupas). Luego multiplica ese valor por la dR que corresponda para ese estadio obtenida previamente a partir de la temperatura del día y los datos de la Tabla 1. Si el valor que resulta es mayor o igual a 1, se produce la evolución al estadio siguiente.

- **Mortalidades espontaneas:**

El modelo considera que cada agente mosquito pueda morir espontáneamente por causas ajenas a sus desarrollos normales evolutivos, ya sea en cualquiera de los estadios acuáticos o bien como adultos. Para los huevos y los mosquitos adultos, la mortalidad se calcula a través de una función exponencial decreciente, de modo que la población de ellos en el instante t viene dada por [33]:

$$H(t) = H(t_0)e^{-\alpha t}$$

**Ecuación 5** – Mortalidad de huevos extraída del trabajo de Otero et al. [33]

Donde  $\alpha$  es una constante y no depende de la temperatura y toma valor  $\alpha=0.01$  para los huevos y  $\alpha=0.07$  si se trata de adultos. Para el caso de larvas y pupas, la ecuación que calcula la población de cada una en el instante t, también corresponde con una función exponencial decreciente, pero en este caso el factor que multiplica al tiempo no es una función constante, sino que depende de la temperatura [33]:

**Ecuación 6:** Mortalidad de Larvas y Pupas extraídas del trabajo de Otero et. al.[33]

La función  $\beta(T)$  llamada tasa de mortalidad intrínseca de larvas y pupas, depende de la temperatura y se determina por [33]:

$$\beta(T) = 0.01 + 0.9725e^{0.369891(270-T)}$$

**Ecuación 7** – Tasa de mortalidad intrínseca de larvas y pupas [33]

Donde la temperatura T está dada en kelvin y es válida dentro de rango de [279,303] °K. Luego el modelo determina para la temperatura del día considerado, una tasa de mortalidad intrínseca, con la que actualiza la población de larvas y pupas.

- **Sitios de Agua:**

El modelo considera 3000 sitios de agua factibles de servir como nichos de crecimiento y desarrollo de los mosquitos acuáticos. Están igualmente distribuidos en el área de simulación considerada, en sitios cercanos a las casas y lugares de reunión de los humanos. Cada recipiente puede contener una cierta cantidad de agua o estar vacío. Ello dependerá de las precipitaciones, que tienden a incrementar el nivel de agua, y de factores climáticos como la temperatura, la radiación solar y los vientos, que tienden a evaporar el contenido. Sin embargo, se considera que un 17% del total de contenedores, mantiene un nivel de agua constante, y se atribuye a que son rellenados por los propios humanos porque corresponden a bebederos de animales, floreros, entre otros. Las cantidades anteriormente detalladas, surgen de observaciones y relevamientos del área de simulación.

Se considera también que la unidad volumétrica de agua tiene una capacidad limitada en cuanto a la cantidad de larvas a las que puede dar soporte sostenido en el tiempo. Se le llama parámetro de “ca-

pacidad de acarreo del medio acuoso” y toma un valor de 70 larvas/litro, según Otero 2006, [33].

- **Evaporación y precipitaciones**

Los factores climáticos juegan un papel fundamental en el proceso de evaporación del agua de los contenedores, que limita la cantidad de larvas que pueden sobrevivir conforme se reduce la cantidad de líquido. El modelo calcula la masa de agua evaporada día tras día de simulación para cada sitio mediante la ecuación de Bartlett-Healy [43].

$$\text{Evaporación} = \frac{AH^2MW^{\frac{2}{3}}PU^{0.78}}{kT}$$

**Ecuación 8** – ecuación de Bartlett-Healy [43]

Donde “T” es la temperatura en grados Kelvin, “U” es la velocidad del viento medida en millas/hr, “A” es el área expuesta del contenedor, “H” son las horas de exposición efectiva a la luz del sol (considerada de 3 horas diarias en la simulación [43]), “P” es la presión de vapor del agua y “MW” su peso molecular. La ecuación retorna los ml/día de agua evaporada en cada sitio.

Por otro lado, las precipitaciones sobre el área de simulación pueden rellenar los contenedores con una cantidad que depende nuevamente de su área expuesta verticalmente y de las cantidades de lluvia caída. De este modo el modelo actualiza los niveles de agua en los contenedores contemplando los procesos de evaporación y precipitaciones. Este proceso es fundamental para evaluar la factibilidad de eclosión de los huevos por un lado, y la supervivencia de las larvas que mueren si el contenedor se seca. Los huevos en cambio pueden sobrevivir en un contenedor sin agua, adheridos a las paredes del mismo. Cuando se produzcan nuevas precipitaciones, eventualmente los huevos quedarán sumergidos (condición necesaria para la evolución a larva), y el modelo evaluará si el estado de maduración es suficiente para que se produzcan las eclosiones. En cuanto a los huevos depositados en recipientes que contienen agua permanentemente, los mismos pasan a estadios de larva directamente una vez completo el proceso de maduración dado por la ecuación de Schoofield [41].

- **Ciclo de Vida**

Se modela una clase CicloVida, clase abstracta que representa el ciclo de vida en si del mosquito.

Esta clase abstracta me permite desacoplar los atributos y comportamientos de vida de los agentes aedesAcuatico y aedesAdulto. Proporciona una visión más clara y simple de que hacen estos sin tener necesidad de ver como se actualizan sus vidas.

Esta clase se modelo en base al patrón de diseño State. Con el fin de manipular los distintos estados en el agente aedesAcuatico. Dado que el aedesAdulto también requería de los mismos comportamientos se la extendió para una mejor consolidación del mosquito en todos sus estados.

Además de esto, simplifican el código y se encuentra modularizado el concepto de ciclo de vida propio del Aedes.

- **Agente Aedes Acuático**

Es el agente que representa los Aedes A. en estado acuático. Se apartó para mejor visualización del agente.

- **Estado Huevo**

Es una clase que hereda los métodos del ciclo de Vida. Esta clase tiene en cuenta los factores que permitirán la eclosión, siendo estos las precipitaciones o algún punto de irrigación. Los cacharros que se encuentra bajo techo, mantiene siempre el mismo nivel de agua, ya que se supone que estos son rellenos por los habitantes (bebederos de perro, floreros, etc.). En este caso la eclosión de huevos no depende de la inmersión en agua.

- **Estado Larva**

Es una clase que hereda los métodos del ciclo de con la diferencia que están definidos en momento de su creación. Además tiene un método en donde se verifica si hay contenedor, si la capacidad de acarreo del mismo no está superada, de lo contrario la larva muere.

- **Estado Pupa**

Es una clase que hereda los métodos del ciclo de Vida y además tiene un mortalidad del 17% asociada al momento del nacimiento del adulto.

- **Datos de factores climáticos**

Dicho trabajo se desarrolla con los datos de Julio del 2016 a Junio del 2017. Los valores de las variables fueron obtenidos y/o convenidos de la siguiente forma:

**Temperatura:** la temperatura fue tomada previamente a este trabajo haciendo uso de los datos suministrados por el INTA [38].

**Velocidad del viento:** los valores promedio diarios de las velocidades del viento también fueron tomadas del INTA [38].

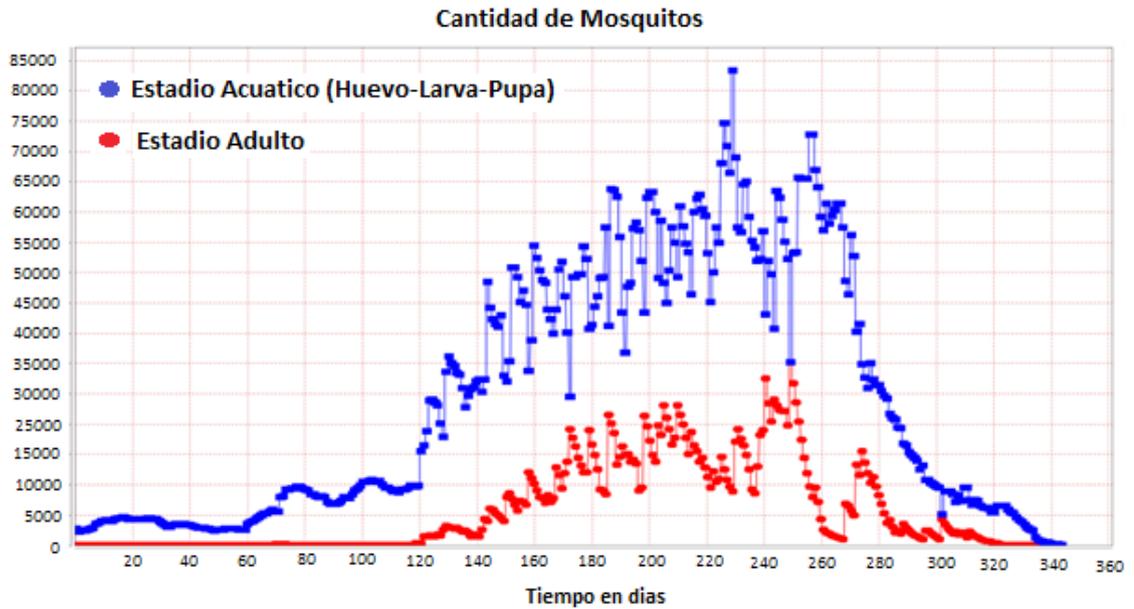
**Exposición solar:** con propósito de evitar mayor cómputo, como mayor complejidad se fijó este parámetro en 3 horas. Este valor fue principalmente tomado por los ejemplos de [43]. Toman 3 horas de exposición por lo que nos da un parámetro empleado de confianza para hacer uso en este modelo. En adición a esto, estas horas acotadas marcan la disposición de los contenedores entre paredes o elementos que imposibiliten la luz directa. Las construcciones urbanas imposibilitan la luz solar directa sobre los contenedores en gran medida, como así también los días nublados y la vegetación que tapa la luz directa. Como se establece en [44], los Aedes se encuentran en contenedores llenos de lluvias en los patios, particularmente en receptáculos bajo la sombra de los árboles. Este parámetro fue tomado como una media promedio de luz para correr el modelo.

**Área de exposición:** la ecuación de evaporación dada por Bartlett-Healy [43] nos da un resultado en [ml/día]. El área empleada es solo un valor proporcional que nos permite obtener los mililitros, no afecta la evaporación en milímetros de altura evaporada. Para este trabajo se tomarán valores entre 25 [cm<sup>2</sup>] y 300 [cm<sup>2</sup>].

**Sitios de Agua:** el modelo considera 3000 sitios de agua factibles de servir como nichos de crecimiento y desarrollo de los mosquitos acuáticos. Están igualmente distribuidos en el área de simulación considerada, en sitios cercanos a las casas y lugares de reunión de los humanos. Cada recipiente puede contener una cierta cantidad de agua o estar vacío. Ello dependerá de las precipitaciones, que tienden a incrementar el nivel de agua, y de factores climáticos como la temperatura, la radiación solar y los vientos, que tienden a evaporar el contenido. Sin embargo, se considera que un 17% del total de contenedores, mantiene un nivel de agua constante, y se atribuye a que son rellenados por los propios humanos porque corresponden a bebederos de animales, floreros, entre otros. Las cantidades anteriormente detalladas, surgen de observaciones y relevamientos del área de simulación.

Se considera también que la unidad volumétrica de agua tiene una capacidad limitada en cuanto a la cantidad de larvas a las que puede dar soporte sostenido en el tiempo. Se le llama parámetro de "capacidad de acarreo del medio acuoso" y toma un valor de 70 larvas/litro, según Otero, [33].

A continuación se muestra una evolución típica de la población de mosquitos (Figura 4) que surge del submodelo acuático descripto anteriormente.



**Figura 4** – Población de mosquitos en estadio acuático (azul) y estadio adulto (rojo), para un año de simulación comenzando en Julio

#### 4.2. Diagrama UML del modelo

Del modelo se obtiene un diagrama UML que representa al mismo, en él se puede apreciar la organización e interacción de las clases.

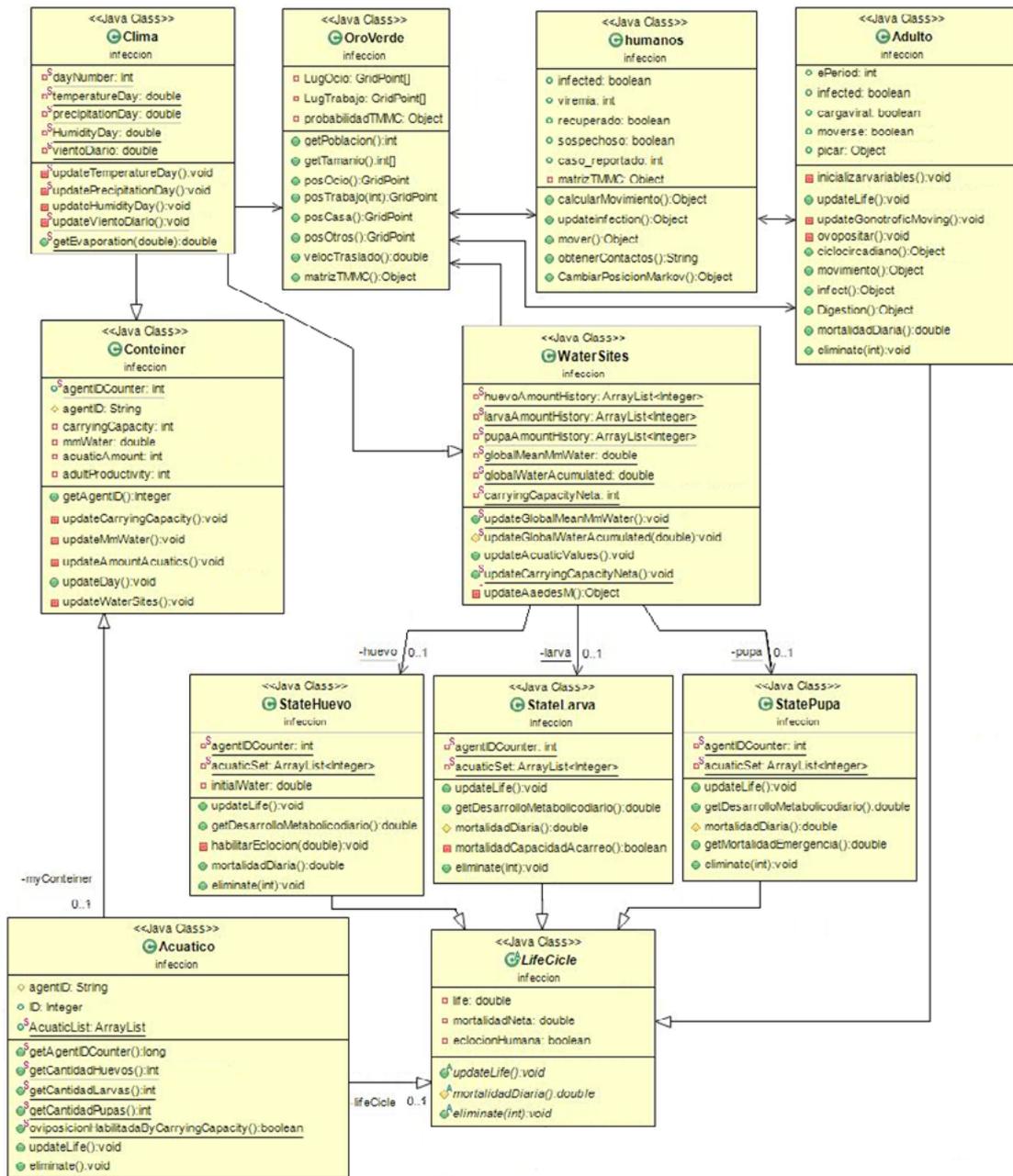


Figura 5 – Diagrama UML del modelo.

### 4.3. GitHub del modelo

Se pone a disposición del público un enlace a través del cual se puede obtener acceso al código fuente del software modelo.

<https://github.com/Repastero/aedes-aegypti-oro-verde>

## 5. Resultados y Discusión

En este apartado, se propone la realización de ensayos sobre el modelo para evaluar el desempeño y analizar los resultados en base a las probabilidades de ocurrencia de epidemias en el entorno simulado

de Oro Verde, así como las dimensiones y dinámicas evolutivas de las mismas en el caso de ocurrencia. Como se mencionó anteriormente en la descripción del modelo, las simulaciones permiten obtener datos de las posibles epidemias, como la cantidad de personas afectadas, los períodos de duración, la forma de evolución de la enfermedad en la población, entre otras. Sobre la base de datos de las personas infectadas que van apareciendo durante una ejecución, se obtiene la curva característica de “Casos Reportados Diarios (CRD)” que representa la cantidad de nuevas personas infectadas en la unidad de tiempo considerada, que en este caso es 1 día. Es decir que la gráfica CRD corresponde a la primera derivada de la evolución de personas que adquirieron la enfermedad a lo largo del tiempo. Comúnmente suele usarse este tipo de representación para describir dinámicas evolutivas de enfermedades infecciosas epidémicas, porque brindan una idea a simple vista de los momentos donde comienza y finaliza el período epidémico, así como también de su etapa más crítica de mayor afección en la población.

El modelo considera múltiples variables de entrada, que pueden ser configuradas para obtener distintos escenarios de simulación donde ensayar epidemias. Muchas de ellas son constantes que se configuran una vez y luego no se modifican para este desarrollo ya que por ejemplo, las simulaciones se hacen sobre la ciudad de Oro Verde donde la cantidad de habitantes se mantiene constante, existe un determinado perfil climático establecido por su ubicación geográfica, los comportamientos sociales de las personas se han estudiado y fijado convenientemente, etc. Otras de las variables de entrada son configurables en cada simulación y provocan cambios significativos en los resultados de las epidemias tanto en probabilidad de ocurrencia como en su morfología. Entre estas últimas variables, existen algunas sobre las cuales recae especial atención porque representan datos de entrada del modelo sobre los cuales no se tiene certeza del valor que deberían tomar para corresponder con la realidad. Es decir que no se ha encontrado bibliografía que indique certeramente, que valor o rango de posibles valores tendrían que adoptar algunos de estos factores que forman parte de las condiciones iniciales con las que se configura una simulación. Como ejemplo se puede citar a la “Cantidad de Huevos Iniciales” como población de mosquitos en estadio de huevo que han sobrevivido el invierno, y dan inicio a la proliferación de los primeros adultos en la temporada primaveral. Otro factor desconocido es la “Cantidad de picaduras por ciclo gonotrófico”. Representa las veces que el mosquito pica, para completar una ingesta de sangre. Más adelante se brinda una descripción en detalle sobre esta variable en particular.

A efectos de mostrar resultados epidémicos obtenidos en las simulaciones, se optó por seleccionar dos variables de entrada del modelo, y efectuar múltiples corridas cambiando el valor de cada una, dentro de un rango establecido. De esta manera, se podrán apreciar las alteraciones en los resultados de las epidemias a raíz de la modificación del valor de entrada de dichas variables. Es necesario aclarar que los efectos de cambio que se observen, corresponden a la alteración de una única variable de entrada a la vez, mientras que la otra permanece fija en un valor que corresponde al centro del rango elegido. A continuación se describen ambas variables elegidas, con una descripción en detalle y la justificación de la elección. Respecto de todos los demás factores de entrada del modelo que quedan fuera de esta selección, es preciso mencionar que también se establecen y fijan en un valor que se considera central dentro de un rango posible, y que sus efectos sobre las epidemias de salida son medios (respecto de probabilidad de ocurrencia y morfología).

- **Tiempo de entrada del caso inicial:** determina la semana del año donde el primer caso de humano infectado ingresa a la población estudiada, y tiene el potencial de comenzar los contagios usando al *Aedes aegypti* como vector. Su importancia de estudio radica en las chances que tenga el humano infectado en encontrarse con un mosquito que lo pique, ya que estos últimos comienzan a aumentar en número en los meses primaverales, llegando a valores máximos en verano y decayendo su cantidad entrado el otoño. Coherente con esto se propone un rango de estudio entre los

días 15 de noviembre y 31 de marzo porque en el modelo analizado, la población de mosquitos comienza a crecer en el mismo mes de inicio de ese intervalo. No se justifica ingresar el caso infectado en meses anteriores invernales porque no se producirían epidemias ante ausencia del insecto o con una población muy baja de ellos. Se separa todo el intervalo en quincenas, con lo que se tienen 9 valores posibles. Esta variable en particular no guarda interrelación con las demás ya que el ingreso al sistema de un humano infectado no modifica comportamientos del mosquito, valores iniciales de los mismos o características ambientales.

- **Cantidad de veces que el mosquito pica en cada ciclo gonotrófico:** el mosquito adulto hembra, debe ingerir una cierta cantidad de sangre de la cual obtiene las proteínas para generar y depositar sus huevos. Este proceso puede ser completado en una única picadura o en más de una. Para este caso, eso significa que en cada ciclo de gestación y deposición de huevos (ciclo gonotrófico), el insecto puede contagiar a uno o más de un humano en el caso de estar infectado con el virus. Este hecho se presume impactará en los tamaños de las epidemias ocurridas. Se propone un rango de 1 a 4 veces con pasos de 1 vez. Dentro del modelo este valor representará la media de una función de distribución normal, con desviación 1. El rango se ha propuesto en base a un número de personas que pueden habitar un mismo hogar o sitio de reunión. También se han contemplado un número de oportunidades razonables que el mosquito tenga para completar su ingesta si es que no logra concretarla con una única picadura. Esta variable podría tener alguna relación con la temperatura del día o los días en los que se encuentra intentando picar, porque con un ambiente más cálido, el insecto tiene una mayor actividad. La justificación de ensayo sobre esta variable, recae en el hecho de que no se conoce con certeza el valor promedio de veces que el mosquito pica para completar la ingesta y que está afectado no solo por la actividad del insecto, sino también por el comportamiento social de las personas y las posibilidades de encuentros con el insecto. Además el modelo considera que si el mosquito pica a más de una vez en cada ciclo, lo hace sobre personas diferentes, porque de esa manera tendría un efecto observable sobre las epidemias. Será más probable que un mosquito pique a más de una persona en su ciclo gonotrófico, si estas se encuentran agrupadas conviviendo en un mismo sitio o en alguna reunión social, religiosa o de esparcimiento, por citar algunos ejemplos.

Si se contemplan todos los valores posibles de los rangos de ambas variables de entrada, se obtienen 13 posibles situaciones de simulación. Debido a la naturaleza estocástica del modelo, con cada configuración de entrada, existe una cierta probabilidad de que ocurra una epidemia, y a su vez cada caso será morfológicamente diferente. La meta se fijó en obtener para cada una de las 13 posibles configuraciones, 30 casos de epidemia positiva a efectos de obtener conclusiones estadísticamente certeras. Como cada situación de entrada supone diferentes probabilidades de ocurrencia de epidemia, se requirieron diferentes cantidades de ejecuciones del modelo hasta obtener las 30 positivas en cada configuración.

Las tablas 2 y 3 muestran la proporción de casos positivos respecto de las cantidades de ejecuciones realizadas, para la variable de Cantidad de picaduras y Tiempo de entrada del caso inicial.

	1 Picadura	2 Picaduras	3 Picaduras	4 Picaduras
Proporción de positivas vs ejecuciones	3 de cada 30	4 de cada 30	6 de cada 30	9 de cada 30
Probabilidad de epidemia positiva	10%	13%	20%	30%

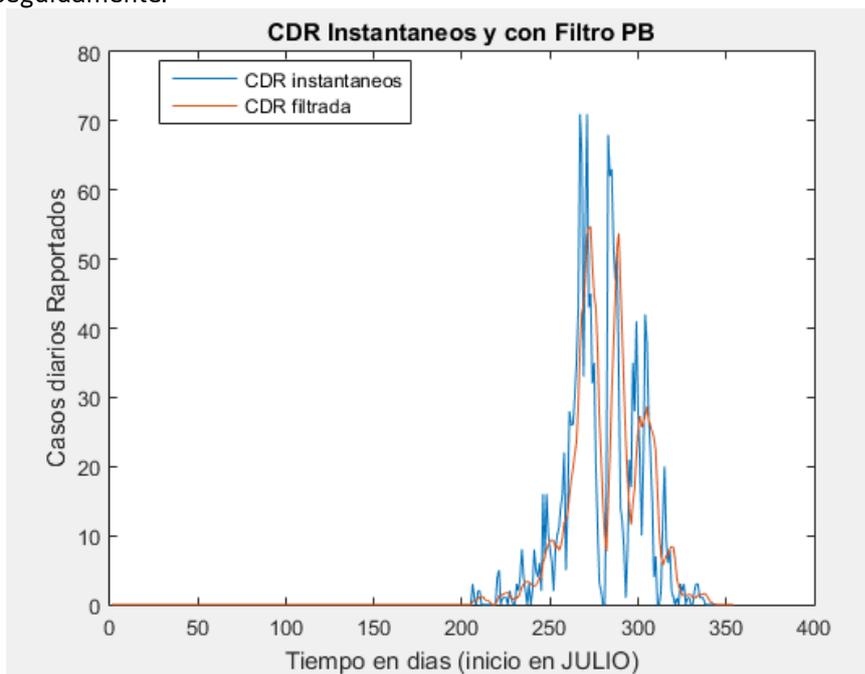
**Tabla 2** – Proporción de epidemia positiva sobre el número de ejecuciones para “Cantidad de Picaduras”

	Nov 2	Dic 1	Dic 2	Ene 1	Ene 2	Feb 1	Feb 2
Proporción de positivas vs ejecuciones	4 de cada 30	10 de cada 30	5 de cada 30	4 de cada 30	4 de cada 30	3 de cada 30	1 de cada 30
Probabilidad de epidemia positiva	13%	33%	16%	13%	13%	10%	3%

**Tabla 3** – Proporción de epidemia positiva sobre el número de ejecuciones para “Tiempo de entrada del caso inicial”

Luego de obtenidos los 30 casos de epidemia positivas en cada situación, se extrajeron de las salidas del modelo, las correspondientes curvas CRD que se utilizaron para obtener los resultados de este informe. Cada señal, como vector unidimensional se colocó como una fila de una matriz bidimensional de 30 x 365 elementos y en sentido vertical (es decir por cada día del año de simulación) se obtuvieron valores de media y desvío estándar, considerando distribuciones normales. Luego los resultados se obtuvieron realizando gráficas con los valores de media y desvío estándar y obteniendo así una nueva curva CRD representativa de las 30 positivas de cada caso de simulación.

Antes de mostrar los resultados propiamente, se presenta una gráfica de CRD de ejemplo (Figura 6) obtenida a partir de una simulación con 2 picaduras por ciclo y el primer caso de individuo infectado ingresando en la segunda quincena del mes de diciembre. Servirá para apreciar algunas particularidades que se detallarán seguidamente.



**Figura 6** – Curva CRD ejemplo y su procesamiento de filtrado

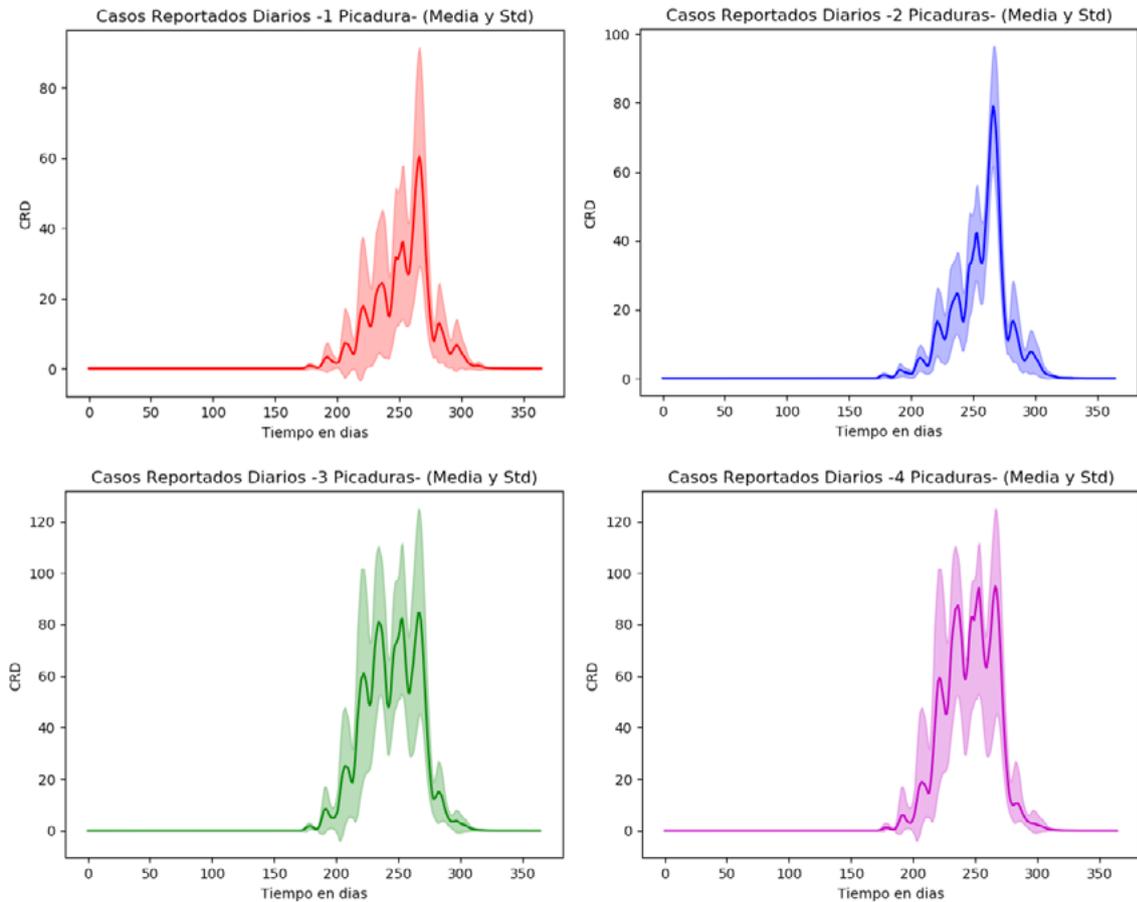
Se observa que los picos máximos se dan hacia finales del mes de marzo y entrada el mes de abril (días entre el 265 y 280). La duración de la epidemia supera apenas los 3 meses (100 días aproximadamente)

Respecto de la morfología, se encuentran tramos con saltos muy pronunciados. Es decir que en pocos días se evoluciona desde unos pocos casos a valores que son máximos locales o el máximo global y

viceversa. Esto se da por el hecho de que en el modelo, los casos nuevos se reportan instantáneamente el día que suceden, y esto no condice exactamente con la realidad puesto que existen demoras en los diagnósticos médicos y las personas infectadas no asisten a la institución de salud todas al mismo tiempo. Por otro lado, es un hecho que algunos individuos que se infectan no acuden a los centros de salud para ser diagnosticados, más aún si son casos leves de dengue con sintomatología débil para la persona. Estos últimos quizás no adquieren conciencia de la enfermedad que portan, pero eso no significa que no tengan capacidad de producir contagios. Las gráficas CRD reales se verían entonces con evoluciones más suaves y picos menores de casos reportados, aunque produzcan la misma cantidad de infectados totales. Para simular esta dinámica, se propone aplicar a las gráficas de Casos reportados diarios un filtro tipo pasa bajos de mediana móvil. Este tipo de filtro toma  $K$  valores (los que se denominan “ventana” o “kernel”) y calcula el valor de mediana entre ellos. Aplicado a cada elemento de una señal temporal, el proceso consiste en reemplazar el valor en esa posición, por el que resulte de calcular la mediana con los valores de los elementos vecinos de ancho  $K$ . De esta manera se logran suavizar las altas frecuencias y no se modifica el valor de superficie bajo la curva estudiada. Para nuestro caso esto determina que los tamaños de las epidemias, en cuanto a cantidad de infectados totales, no cambia luego del filtrado. El ancho del kernel determinará el grado de suavizado y para esta aplicación se fijará en 5 días. La figura anterior muestra la curva CRD original, y sobrepuesta la misma luego del filtrado. Durante las simulaciones se aplicaron dichos filtrados a las señales de epidemias positivas, antes de formar parte de las matrices sobre las cuales se calculan las medianas y desvíos estándar.

A continuación, se presentan las ilustraciones de las curvas de Casos Reportados Diarios y sus alteraciones respecto del cambio de valores de las variables de entrada seleccionadas. El eje horizontal de abscisas corresponde a los días, dentro del año de ejecución, comenzando en el mes de Julio. En el eje de ordenadas, se colocaron los valores de CRD que valen para la línea más oscura que es la media de los 30 valores obtenidos de la matriz para un día en particular. Luego, el sombreado que acompaña la línea más oscura, se construye marcando entorno a un valor de media, su correspondiente desviación estándar positiva (sombreado superior) y negativa (sombreado inferior).

#### Resultados de CRD para Cantidad de picaduras



**Figura 7** – Curvas de Casos Reportados Diarios respecto de la variación de Cantidad de Picaduras del mosquito por ciclo gonotrófico. La línea oscura representa la media obtenida sobre 30 casos positivos de epidemia, y la parte sombreada la desviación estándar sobre esa media, asumiendo distribución normal.

Dentro del modelo, la cantidad de picaduras está influenciada por más de un factor de comportamiento de los agentes y sus chances de encuentro, pero si un mosquito pica más de una vez por ciclo

para completar la ingesta de sangre, eso supone más de una persona picada e infectada si el insecto portara el virus. Se puede observar una participación en el aumento de probabilidad de ocurrencia de epidemias conforme crece el número de picaduras (Tabla 2). El valor máximo del rango supone que el mosquito pica cuatro humanos por cada ciclo gonotrófico, que es un incremento de cuatro veces respecto del valor inicial. Sin embargo, el aumento de la proporción de casos positivos no guarda la misma relación.

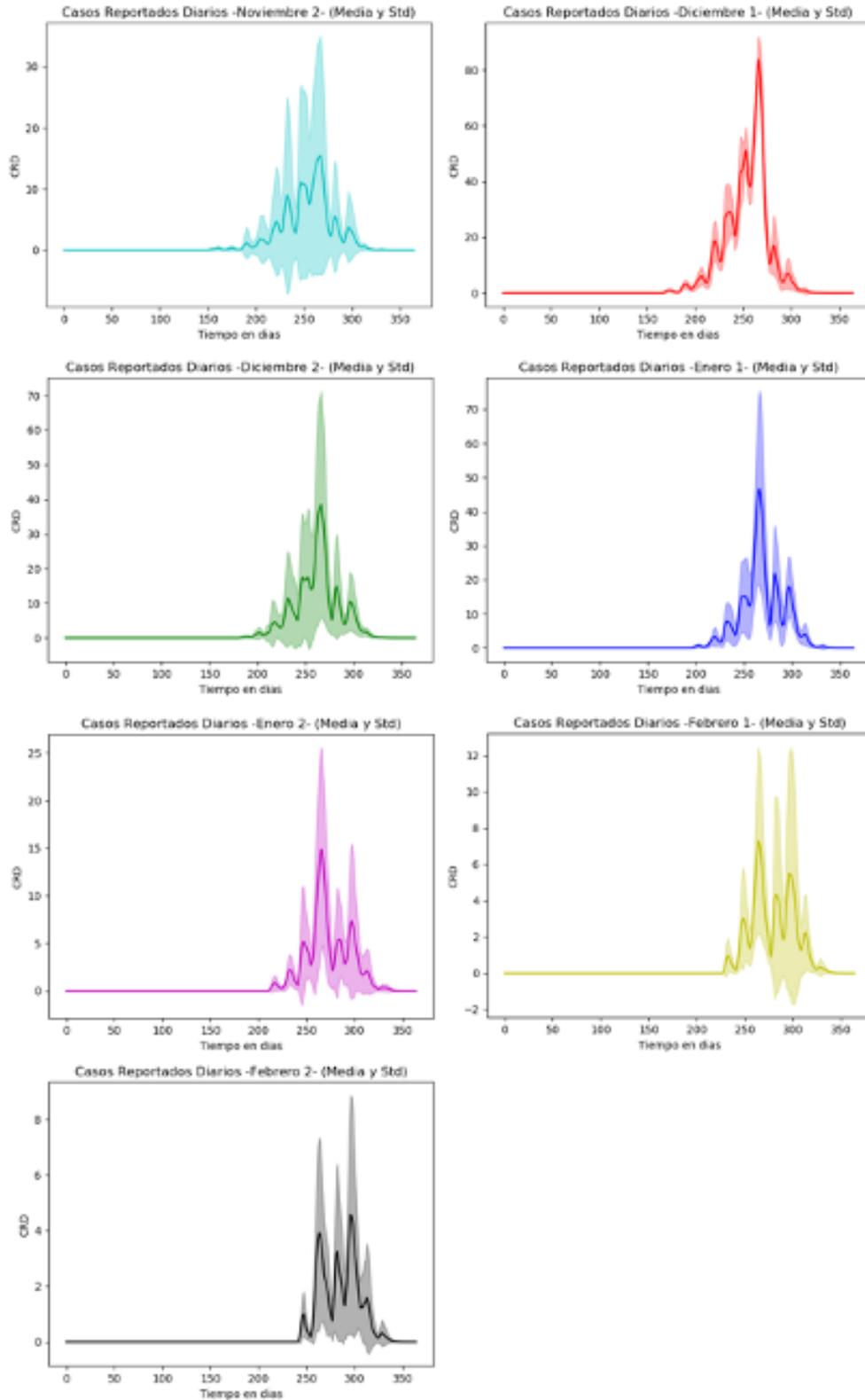
Como es de esperar, los valores máximos de cantidad de casos reportados diarios van en aumento. Se puede observar con la creciente de los picos de la línea más oscura en cada caso, que representa la media en cada situación, como se observa en la figura 7. Esto es coherente con el aumento del total de infectados que se evidencia en el área bajo la curva CRD.

Un dato importante es que los picos de casos diarios reportados se producen entre la segunda y tercera semana del mes de marzo, sin variación apreciable. Este valor se mantiene en todos los casos de epidemia positiva cualquiera sea el número de picaduras.

Se plantea como discusión aquí los efectos que provoca en las epidemias, las concentraciones de personas en lugares específicos o la convivencia de ellas en centros urbanos con alta densidad poblacional. Como se observó antes, el modelo considera que si el mosquito concreta dos o más picaduras en cada ciclo gonotrófico, las efectúa sobre personas diferentes. No interesa si pica repetidas veces a la misma persona, porque lo que importa es cuántas diferentes se podrían infectar. Entonces si existen grupos concentrados de individuos, el insecto tiene al alcance varias posibilidades. Podrían citarse como ejemplo, a los edificios y construcciones tipo monoblock donde viven muchas personas, y a los centros de ocio muy concurridos como los cines, los centros comerciales o los parques. Sería razonable que en estos lugares un mismo mosquito infectara a más de una persona y por consiguiente se eleve la probabilidad de desencadenamiento de la epidemia. Por el contrario, en las zonas con menor densidad poblacional los mosquitos tendrían menos chances de picar en cada ciclo a varias personas. Se pueden citar a los pueblos pequeños, zonas rurales o también a casas habitadas por pocas personas y separadas suficientemente entre ellas. Estas conclusiones sugieren que los organismos de prevención podrían elaborar recomendaciones para concientizar a la población en este aspecto. Si bien no sería muy factible separar de sus viviendas a las personas, la mera información es una herramienta muy importante en la lucha contra las epidemias.

Otro aspecto a destacar, es la similitud morfológica que guardan las gráficas de 1 y 2 picaduras así como también para 3 y 4 picaduras, aunque los valores máximos de CRD van en aumento sin embargo. Se atribuye la semejanza dada, a los procesos estocásticos que lleva adelante el algoritmo del modelo. Como se describió antes, cuando se selecciona un valor para la picadura, no se transforma en una constante para la ejecución de la simulación, sino que se establece como valor más probable de una distribución normal con desviación unitaria. Entonces el solapamiento de valores que se produce para los casos de 1 y 2 picaduras, como también para 3 y 4, provoca en promedio, curvas con un importante grado de similitud. Se da una polarización de dos grupos con un punto de inflexión entre 2 y 3 picaduras.

#### Resultados de CRD para Tiempo de entrada del caso inicial:



**Figura 8** – Curvas de Casos Reportados Diarios respecto de la variación del tiempo de entrada del caso inicial. La línea oscura representa la media obtenida sobre 30 casos positivos de epidemia, y la parte sombreada la desviación estándar sobre esa media, asumiendo distribución normal

En observaciones previas se detectó que si el caso inicial de humano infectado ingresa en las primeras semanas de simulación donde la cantidad de mosquitos es nula, no puede haber posibilidad alguna

de epidemia. Por ello las corridas comienzan en el mes de noviembre (día 120), coincidentemente con el aumento de la población de mosquitos como se ve en la Figura 4.

Se observa que, al inicio, las epidemias son de menor tamaño y las probabilidades de ocurrencia menores (inferible desde la tabla 3 de proporciones) (Figura 8). Luego para el mes de diciembre encontramos mayores probabilidades de epidemias, con los mayores valores de pico de las curvas CRD y áreas bajo dichas curvas que sugieren la mayor cantidad de personas infectadas. De aquí en adelante las evoluciones de las epidemias adquieren menores tamaños de pico en las CRD a medida que avanzan las semanas y menor cantidad de individuos enfermos. Este hecho responde al menor tiempo que tiene la enfermedad para afectar a los humanos, dado que cuando los días se vuelven más fríos hacia finales del mes de febrero (a partir del día 260 de la Figura 4), la población de mosquitos disminuye drásticamente, y como el vector va en decremento, también debe hacerlo el período epidémico.

## 9. Conclusiones

Partiendo de las motivaciones que dieron lugar al desarrollo de este Proyecto, se han extraído conclusiones que han sido de gran importancia para la comprensión de la dinámica del Modelo y sus simulaciones de epidemias de dengue. Más allá de cualquier resultado cuantitativo, la interacción constante con el software de simulación permite una familiarización detallada con los mecanismos subyacentes que conforman los motores generadores de los resultados observables.

La variedad de factores que propician las condiciones para la generación y desarrollo de las epidemias en una población de humanos, determinó la necesidad de clasificarlos en base a su potencial para inducir la enfermedad.

La Cantidad de picaduras que el mosquito efectúa en cada ciclo gonotrófico resultó el factor influyente en los resultados de las epidemias. En cuanto al rango propuesto también se determinó que una única picadura es un valor con baja tasa de ocurrencia de epidemia. Los valores de picos en las curvas CRD aumentaron significativamente con 3 y 4 picaduras por ciclo. Al igual que la cantidad de picaduras, el tiempo de entrada del caso inicial se consideró una variable crítica, ya que condiciona los tamaños de las epidemias y también su duración. La primera quincena de diciembre resultó con la mayor probabilidad de generación de epidemia y también con los tamaños más grandes. Esto sugiere que las campañas de prevención deberían reforzarse al comienzo del verano para tratar de impedir la entrada del caso inicial a la población.

## 10. Bibliografía

- [1] M. G. GUZMAN, D. J. Gubler, A. Izquierdo, E. Martinez, and H. Scott B, "Dengue infections," *Challenges Infect. Dis.*, vol. 2, pp. 301–311, 2016.
- [2] S. BHATT et al., "The global distribution and burden of dengue," *Nature*, vol. 496, no. 7446, pp. 504–507, 2013.
- [3] C. P. SIMMONS, J. J. Farrar, N. van V. Chau, and B. Wills, "Dengue," *Rom. Stud.*, vol. 22, no. 2, pp. 175–182, 2012.
- [4] O. J. BRADY et al., "Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus," *PLoS Negl. Trop. Dis.*, vol. 6, no. 8, 2012.
- [5] D. E. BLOOM, D. Canning, and W. Mark, "The Value of Vaccination," *WORLD Econ. THAMES*, vol. 6(3), 15., no. 1, pp. 1–36, 2005.
- [6] C. A. MARQUES-TOLEDO, M. M. Bendati, C. T. Codeço, and M. M. Teixeira, "Probability of dengue transmission and propagation in a non-endemic temperate area: Conceptual model and decision risk levels for early alert, prevention and control," *Parasites and Vectors*, vol. 12, no. 1, pp. 1–15, 2019.

- [7] G. L. TUMIOTO, T. S. Gregianini, B. P. Dambros, B. C. Cestari, Z. M. Alves Nunes, and A. B. Gorini Veiga, "Laboratory surveillance of dengue in Rio Grande do Sul, Brazil, from 2007 to 2013," *PLoS One*, vol. 9, no. 8, 2014.
- [8] M. G. GUZMAN and E. Harris, "Dengue," *Lancet*, vol. 393, no. 10169, pp. 350–363, 2015.
- [9] C. Fabrizio, L. Lepore, M. Chironna, G. Angarano, and A. Saracino, "Dengue fever in travellers and risk of local spreading: Case reports from Southern Italy and literature update," *New Microbiol.*, vol. 40, no. 1, pp. 11–18, 2017.
- [10] J. HELMERSSON, "Mathematical Modeling of Dengue-Temperature Effect on Vectorial Capacity," *Phmed.Umu.Se*, 2012.
- [11] A. H. RIVERA and A. P. Rodríguez, "Actualización en aspectos epidemiológicos y clínicos del dengue," *Rev. Cuba. Salud Publica*, vol. 36, no. 1, pp. 149–164, 2010.
- [12] IWBBIO, "5th International Work-Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering," 2017.
- [13] SPRINGER, *Lecture Notes in Computer Science, Volumen 10*.
- [14] MUNICIPALIDAD DE ORO VERDE, "Municipio de Oro Verde," Los Zorzales y Los Ceibos, Oro Verde, ER, 2017. [Online]. Available: <http://oroverde.gob.ar/ciudad/#historia>.
- [15] M. W. MACY AND A. FLACHE, *Social dynamics from the bottom up: Agent-based models of social interaction*, The Oxford. 2009.
- [16] C. W. TEAM, R. K. Pachauri, and L. A. Meyer, "Climate change 2014: synthesis report.," 2014.
- [17] B. L. HEATH and R. R. Hill, "Some insights into the emergence of agent-based modelling," *J. Simul.*, vol. 4, no. 3, pp. 163–169, 2010.
- [18] S. LEYK, C. R. Binder, and J. R. Nuckols, "Spatial modeling of personalized exposure dynamics: The case of pesticide use in small-scale agricultural production landscapes of the developing world," *Int. J. Health Geogr.*, vol. 8, no. 1, 2009.
- [19] A. F. GRIFFIN and C. Stanish, "Agent-based Model of Prehistoric Settlement Patterns and Political Consolidation in the Lake Titicaca Basin of Peru and Bolivia," 2007.
- [20] N. MALLESON and M. Birkin, "Analysis of crime patterns through the integration of an agent-based model and a population microsimulation," *Comput. Environ. Urban Syst.*, vol. 36, no. 6, pp. 551–561, 2012.
- [21] J. A. JACQUEZ, J. S. Koopman, C. P. Simon, and J. I. Longini, "Role of the primary infection in epidemics of HIV infection in gay cohorts.," *J. Acquir. immune Defic. Syndr.* 7(11), 1169-1184., 1994.
- [22] R. B. NESS, J. S. Koopman, and M. S. Roberts, "Causal System Modeling in Chronic Disease Epidemiology: A Proposal," *Ann. Epidemiol.*, vol. 17, no. 7, pp. 564–568, 2007.
- [23] S. GALEA, C. Hall, and G. A. Kaplan, "Social epidemiology and complex system dynamic modelling as applied to health behaviour and drug use research," *Int. J. Drug Policy*, vol. 20, no. 3, pp. 209–216, 2009.
- [24] O. LUDIVINE et al., "The impact of medicinal drugs on traffic safety: a systematic review of epidemiological studies," *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, no. May, pp. 647–658, 2008.
- [25] A. H. AUCHINCLOSS and A. V. Diez Roux, "A new tool for epidemiology: The usefulness of dynamic-agent models in understanding place effects on health," *Am. J. Epidemiol.*, vol. 168, no. 1, pp. 1–8, 2008.
- [26] N. M. J. et al., "Multiscale Agent-Based Consumer Market Modeling," vol. 19, no. 6, pp. 73–82, 2014.
- [27] V. GRIMM et al., "A standard protocol for describing individual-based and agent-based models," *Ecol. Modell.*, vol. 198, no. 1–2, pp. 115–126, 2006.
- [28] V. GRIMM, U. Berger, D. L. DeAngelis, J. G. Polhill, J. Giske, and S. F. Railsback, "The ODD protocol: A review and first update," *Ecol. Modell.*, vol. 221, no. 23, pp. 2760–2768, 2010.
- [29] V. RAILSBACK, S. F. & Grimm, *Agent-based and individual-based modeling: a practical introduction*. 2011.

- [30] C. BRAUER, F. & Castillo-Chávez, *Mathematical model sin population biology and epidemiology*. Springer, 2001.
- [31] D. J. LEWIS, "Observations on *Aedes aegypti*, L. (Dipt. Culic.) under controlled Atmospheric Conditions," *Bull. Entomol. Res.*, vol. 24, no. 03, p. 363, 1933.
- [32] LAMBRECHTS and Failloux, "Adaptado de la entrevista con Lambrechts y Failloux," 2012.
- [33] M. OTERO, H. G. Solari, and N. Schweigmann, "A stochastic population dynamics model for *Aedes aegypti*: Formulation and application to a city with temperate climate," *Bull. Math. Biol.*, vol. 68, no. 8, pp. 1945–1974, 2006.
- [34] M. D. R. JONES, "The programming of circadian flight-activity in relation to mating and the gonotrophic cycle in the mosquito, *Aedes aegypti*," *Physiol. Entomol.*, vol. 6, no. 3, pp. 307–313, 1981.
- [35] G. KUNO, "Review of the Factors Modulating Dengue Transmission," *Epidemiol. Rev.*, vol. 17, no. 2, pp. 321–335, 1995.
- [36] & P. A. S. B. S. Organizacion Panamericana de la Salud, Pan American Sanitary Bureau, "Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control (No. 548)," 1995.
- [37] S. MANEERAT and E. Daudé, "A spatial agent-based simulation model of the dengue vector *Aedes aegypti* to explore its population dynamics in urban areas," *Ecol. Modell.*, vol. 333, pp. 66–78, 2016.
- [38] INTA, "Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria," 2017. [Online]. Available: <http://siga2.inta.gov.ar/en/datoshistoricos/>.
- [39] A. MAGORI, K., Huang, Y., Legros, M., Puente, M., Gould, F., & Lloyd, "Gene-drive models of mosquitoes—a users' manual," 2007.
- [40] SHARPE, P. J. and DeMichele, D. W., "Reaction kinetics of poikilotherm development," *J. Theor. Biol.*, vol. 64, no. 4, pp. 649–649, 1977.
- [41] SCHOOLFIELD, R. M., Sharpe, P. J., and Magnuson, C. E., "Non-linear regression of biological temperature-dependent rate models based on absolute reaction-rate theory," *J. Theor. Biol.*, vol. 88, no. 4, pp. 719–719, 1981.
- [42] D. A. FOCKS, D. G. Haile, E. Daniels, and G. A. Mount, "<1993 - Dynamic Life Table Model for *Aedes aegypti* (Diptera Culicidae) Analysis of the Literature and Mode.pdf>," 1993.
- [43] K. BARTLETT-HEALY, S. P. Healy, and G. C. Hamilton, "A Model to Predict Evaporation Rates in Habitats Used by Container-Dwelling Mosquitoes," *J. Med. Entomol.*, vol. 48, no. 3, pp. 712–716, 2011.
- [44] R. BARRERA, M. Amador, and G. G. Clark, "Use of the pupal survey technique for measuring *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) productivity in Puerto Rico," *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, vol. 74, no. 2, pp. 290–302, 2006.
- [45] M. J. NORTH, N. T. Collier, and J. R. Vos, "Experiences creating three implementations of the repast agent modeling toolkit," *ACM Trans. Model. Comput. Simul.*, vol. 16, no. 1, pp. 1–25, 2006.

**PID 6165**

**Denominación del Proyecto**

Denominación del proyecto: modelización de sistemas biológicos basada en agentes, con aplicación a la epidemiología.

**Directora**

PAIS; Carlos M.

**Codirector**

RUFINER, Hugo L.

**Unidad de Ejecución**

Facultad de Ingeniería

**Dependencia**

Universidad Nacional de Entre Ríos

**Contacto**

[cpais@bioingenieria.edu.ar](mailto:cpais@bioingenieria.edu.ar)

**Integrantes del proyecto**

Fernández, Hugo (integrante externo); Giovanini, Leonardo (integrante externo); Larrateguy, Luis D. (integrante externo); Gareis, Iván E. (integrante docente); Peralta, Iván R. (integrante docente); Sasseti, Fernando (integrante docente); López, Leonardo R. (colaborador).

**Fechas de iniciación y de finalización efectivas**

01/02/2016 y 31/07/2019

Aprobación del Informe Final por Resolución CS N°264/19 (03/10/2019)