

Artículo Original

# Aplicación del modelo matemático para la vigilancia y control de la propagación del dengue en Tumbes

## *Application of the mathematical model for the surveillance and control of the spread of dengue in Tumbes*

<https://doi.org/10.52808/bmsa.8e7.63ee.013>

José Manuel Armada Pacheco <sup>1,\*</sup>

<https://orcid.org/0000-0003-3827-6144>

Magno Teófilo Baldeón Tovar <sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-6752-0735>

Luz Edga Medina Pelaiza <sup>2</sup>

<https://orcid.org/0000-0001-6327-7208>

Fernando Viterbo Sinche Crispín <sup>3</sup>

<https://orcid.org/0000-0002-8418-7831>

Recibido: 26/11/2022

Aceptado: 18/02/2022

### RESUMEN

La enfermedad del dengue es causada por el virus DENV diseminado por la hembra del mosquito *Aedes aegypti*. Se han distinguido cuatro serotipos distintos: DENV-1, -2, -3 y -4. La carga económica que conlleva la enfermedad del dengue y el tamaño de la población en riesgo confirman la importancia global de esta infección. Los costos directos e indirectos del dengue son grandes, aunado a los costos de atención médica, vigilancia, control de vectores y pérdida de productividad que pueden ser estimados en aproximadamente US\$ 39 mil millones por año. En las Américas, la economía y la sociedad, los costos del dengue se han estimado entre US\$ 1000 millones y US\$ 4000 millones cada año. La manifestación clínica incluye dolor de cabeza, artralgia, fiebre alta repentina, dolor ocular, náuseas, y dolor muscular. Actualmente, no existe un tratamiento específico para el dengue. La eficacia de la vacuna dirigida a pacientes jóvenes depende de la inmunidad previa al dengue y proporciona protección heterogénea contra los diferentes serotipos. El departamento de Tumbes, Perú, está considerada como zona hiperendémica de dengue porque circulan los cuatro serotipos del virus. En este trabajo se estimó la propagación del dengue en el departamento de Tumbes para el año 2022, aplicando la metodología un modelo matemático para la vigilancia y control de la propagación de esta enfermedad basada en el modelo SIR propuesto por Kermack & McKendrick.

**Palabras clave:** dengue, control, propagación, modelos matemáticos.

### ABSTRACT

Dengue disease is caused by the DENV virus spread by the female *Aedes aegypti* mosquito. Four different serotypes have been distinguished: DENV-1, -2, -3 and -4. The economic burden of dengue disease and the size of the population at risk confirm the global importance of this infection. The direct and indirect costs of dengue are large, coupled with the costs of medical care, surveillance, vector control, and lost productivity that can be estimated at approximately US\$39 billion per year. In the Americas, the economy and society, the costs of dengue have been estimated between US\$1 billion and US\$4 billion each year. The clinical manifestation includes headache, arthralgia, sudden high fever, eye pain, nausea, and muscle pain. Currently, there is no specific treatment for dengue. The efficacy of the vaccine directed at young patients depends on previous immunity to dengue and provides heterogeneous protection against the different serotypes. The department of Tumbes, Peru, is considered a hyperendemic area for dengue because all four serotypes of the virus circulate. In this work, the spread of dengue in the department of Tumbes was estimated for the year 2022, applying the methodology of a mathematical model for the surveillance and control of the spread of this disease based on the SIR model proposed by Kermack & McKendrick.

**Keywords:** dengue, control, propagation, mathematical models.

<sup>1</sup> Universidad Continental, Huancayo, Perú.

<sup>2</sup> Universidad Peruana Los Andes, Huancayo, Perú.

<sup>3</sup> Universidad Nacional de Huancavelica, Huancavelica, Perú.

\*Autor de Correspondencia: [jarmada@continental.edu.pe](mailto:jarmada@continental.edu.pe)

### Introducción

La enfermedad del dengue, causada por el virus DENV, es transmitida por la hembra del mosquito *Aedes aegypti* (*A. aegypti*, Linnaeus). Cuatro serotipos distintos han sido mencionados como causantes del dengue (DENV-1, -2, -3 y -4) que son miembros de la familia Flaviviridae (género: *Flavivirus*). La carga económica que conlleva la enfermedad del dengue y el tamaño de la población en riesgo confirman la importancia global de esta infección (WHO, 2012). Los costos directos e indirectos del dengue son grandes, incluidos atención médica, vigilancia, control de vectores y pérdida de productividad que pueden ser estimados en aproximadamente US\$ 39 mil millones anuales al 2010, que para el caso de las Américas, se estiman entre US\$ 1000 millones y US\$ 4000 millones (Guzman & Kouri, 2003; Selck *et al.*, 2014). El dengue es un problema importante de salud pública (Izturiz *et al.*, 2000; Guman *et al.*, 2003; Guzman & Izturiz, 2010;

San Martín *et al.*, 2010). Una revisión reciente del sistema epidemiológico indicó que la incidencia del dengue en la región de América Latina y el Caribe aumentó durante el período 1995-2010 (la incidencia combinada fue de 72,1/100 000 años-persona) (Cafferata *et al.*, 2013). Las razones de la propagación del dengue en los trópicos y subtrópicos son complejas: el crecimiento poblacional, la urbanización rápida y no planificada de regiones tropicales con malas condiciones sanitarias, el deterioro de la infraestructura de salud pública, la disminución del acceso a la atención médica y los esfuerzos inadecuados de control de vectores también han contribuido al aumento de la carga de la enfermedad (Ramos *et al.*, 2017).

La enfermedad por el virus del dengue se puede presentar de manera asintomática o puede tener variadas manifestaciones con un amplio espectro clínico que puede comenzar con forma inaparente, así como estados febriles acompañados de dolores de cuerpo, o síntomas mucho más graves que pueden incluir choque y alteración con presencia o ausencia de hemorragias. Ya en el 2009, la OMS recomendó una nueva clasificación de la enfermedad del dengue, siendo sustituta de la antigua clasificación de dengue clásico o hemorrágico debido a las muy diversas dificultades que se encontraron con la clasificación anterior. En esta clasificación, el dengue se cataloga de acuerdo a los signos: sin signos de alarma, con signos de alarma y dengue grave (WHO, 2009). Con esta nueva clasificación se puede hacer un mejor manejo de las formas no graves en los sitios de atención sanitaria del primer nivel de atención. Las formas más graves puedan ser atendidas en recintos de segundo y tercer nivel de atención. Los signos de alarma incluyen dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, acumulación de fluidos clínicamente detectables, sangrado en mucosas, letargia o irritabilidad, hepatomegalia mayor a 2 cm y aumento de hematocritos y descenso del número de plaquetas. En las formas más graves del dengue, hay extravasación de plasma que se acumula en el tercer espacio, choque, distrés respiratorio, sangrado y daño severo de algunos órganos: hígado, cerebro, corazón, riñón entre otros. Después del período de incubación, la enfermedad comienza bruscamente pasando por tres fases clínicas: febril, crítica y de recuperación. En la etapa febril, que es muchas veces la presentada por la mayoría de los pacientes, el virus está en sangre y tiene una duración que excede los siete días (Fiestas *et al.*, 2011). Muchas veces con la caída de la fiebre, el paciente mejora, pero en casos pocos frecuentes, los pacientes evolucionan hacia el inicio de la etapa crítica de la enfermedad, ya que conllevar a una respuesta inmune paradójica manifestándose con la producción excesiva de citoquinas (Srikiatkachorn & Green, 2010), cambio de la respuesta TH1/TH2 e inversión del índice CD4/CD8. Este aumento de citoquinas permite la permeabilidad vascular y extravasación del plasma, que explica la hipotensión y el choque distributivo que se produce, debido a la salida de agua y proteínas del intravascular al extravascular. La apoptosis de los linfocitos T, puede limitar o agravar la infección por deterioro de la capacidad inmune del paciente (Torrentes *et al.*, 2009) y provocar daños en las células endoteliales y de órganos como el hígado, el corazón, el riñón o el cerebro. La plaquetopenia, una manifestación de destrucción, no está en relación con los niveles de plaquetopenia (Basu *et al.*, 2008, Tsai *et al.*, 2012, Hottz *et al.*, 2011). Las causas del sangrado incluyen alteraciones vasculares, mecanismos de coagulación y fibrinólisis (Cabezas *et al.*, 2015).

Por otra parte, los mosquitos son ectotérmicos, lo que significa que, en su reproducción, las tasas de desarrollo, alimentación y supervivencia dependen de fuentes externas de calor. Los parámetros entomológicos del ciclo de vida de los mosquitos bajo diferentes temperaturas han sido bien estudiados y documentados en muchos artículos experimentales (Yang *et al.*, 2009). En el *A. aegypti*, las hembras prefieren poner huevos en recipientes llenos de agua (Wilke *et al.*, 2019b; 2020). Así que la abundancia de *A. aegypti* está influenciada por la lluvia, pero su contribución real aún no está clara. Los modelos de ecuaciones diferenciales ordinarias (ODE) han sido uno de otros enfoques significativos para simular la dinámica de la población de mosquitos, con los datos meteorológicos incorporados como parámetros dependientes del tiempo en los sistemas modelo. Los modelos con interacciones humano-mosquito se han aplicado ampliamente para explicar los patrones de enfermedades transmitidas por vectores brotes y estimar los posibles riesgos futuros donde las simulaciones se compararon con datos de casos humanos (Metelmann *et al.*, 2019; 2021) o junto con datos de trampas para mosquitos (Caldwell *et al.*, 2021). Específicamente, para inferir la población de mosquitos en campo, se han desarrollado modelos de ecuaciones diferenciales con variables representativas de la población en cada etapa del ciclo de vida del mosquito. Se han empleado algunos modelos para calibrar los parámetros entomológicos y la capacidad de carga con datos climáticos y comparar la simulación del modelo con las tendencias estacionales indicadas por los datos de las trampas (Vaidya *et al.*, 2014) o datos de ovitrampas (Tran *et al.*, 2020). Otros modelos incluyen, además, varios factores inciertos sujetos a la naturaleza medio ambiente, como la influencia de la intensidad de las lluvias, el peligro riesgo de muerte en la naturaleza, la competencia interespecífica, y la eficiencia de trampas u ovitrampas (Erguler *et al.*, 2016). Tales suposiciones dan como resultado parámetros de modelo desconocidos que deben estimarse mediante el ajuste de datos.

En este trabajo se estimó la propagación del dengue en el departamento de Tumbes para el año 2022, aplicando la metodología un modelo matemático para la vigilancia y control de la propagación de esta enfermedad (CDC Minsa, 2022), basada en el modelo propuesto de SIR de Kermack & McKendrick, (1927) en el que el tamaño de la población se mantiene constante, con el fin de desarrollar el modelo Huésped-Vector.

## Materiales y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo para estimar la propagación del dengue en el departamento de Tumbes, Perú, en el año 2022, aplicando el modelo matemático para la vigilancia y control de la propagación de esta

enfermedad (CDC Minsa, 2022), basada en el modelo SIR de Kermack & McKendrick, (1927) donde el tamaño de la población se mantiene constante para un modelo Huésped-Vector que consiste en la interacción de dos poblaciones diferentes: para la población de humanos se consideran tres variables dependientes del tiempo: el número de individuos susceptibles  $S(t)$ , el número de individuos infectados  $I(t)$  y el número de individuos recuperados  $R(t)$ . Además, se tiene en cuenta dos parámetros: el índice de transmisión ( $\beta$ ) y el índice de recuperación ( $\gamma$ ). La dinámica del modelo se rige por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales.

$$\begin{aligned}\dot{S} &= -\frac{\beta}{N}SI \\ \dot{I} &= \frac{\beta}{N}SI - \gamma I \\ \dot{R} &= \gamma I\end{aligned}$$

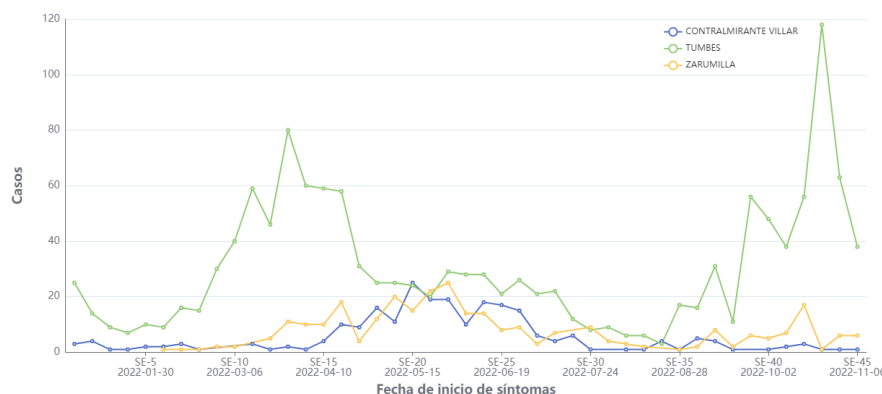
Por otra parte, para la estimación del Número Efectivo de Reproducción (RT), se fundamentó en el trabajo de Bettencourt & Ribeiro, (2008) que consiste en un esquema bayesiano que estima la distribución de probabilidad. La fuente de búsqueda principal utilizada se refiere a la base de datos de los casos notificados semanales en el portal oficial de la sala situacional del dengue Perú, donde se recuperaron los datos de individuos susceptibles, a riesgo, recuperados y fallecidos, entre las semanas epidemiológicas 1 a 45. Para la optimización de los parámetros con datos notificados y la proyección del modelo hasta 10 semanas después, se emplearon los programas de Solve para problemas de valor inicial de ecuaciones diferenciales ordinarias y minpack para estimar los parámetros con ajuste de la solución del sistema a los datos e intervalos de confianza. Las representaciones gráficas se generaron mediante la interfaz aportada por CDC Minsa, (2022) de acuerdo con los parámetros de la investigación.

Para el análisis de los datos se utilizaron la estadística descriptiva y medidas de tendencia central. Para el Número Efectivo de Reproducción se estableció que los valores RT mayores a 1 corresponden a períodos de brote epidémico y  $0 < RT \leq 1$  a endemias. En referencia al modelo matemático, posterior a la normalización de los datos, permitió definir la curva modelada e intervalos de confianza desde el inicio del brote epidémico hasta la fecha de corte por notificación, lo que permitió realizar la proyección gráfica de la propagación de la enfermedad en las 10 semanas posteriores.

## Resultados

En el 2022, hasta la semana 45, se han reportado 1.772 casos de dengue en el departamento de Tumbes, de los cuales, 1.715 fueron diagnosticados con el curso sin signos de alarma, 56 con signos de alarma, y un caso adicional de dengue grave, que al considerar una población estimada de 259.500 habitantes (individuos susceptibles) refleja una incidencia acumulada de 682,71 por cada 100.000 habitantes, y una letalidad nula durante el período, por lo cual la totalidad de individuos infectados se equipara a los recuperados.

Por otra parte, en la figura 1 se observa que en todas las provincias del departamento de Tumbes se mantiene la transmisión activa del dengue durante el 2022, con énfasis en la provincia homónima y menor incidencia en Contralmirante Villar y Zarumilla. Al estudiar el comportamiento por semana epidemiológica, según los casos notificados, la provincia Tumbes ha presentado antecedentes de brotes epidémicos ( $RT > 1$ ), como el presentado a partir de la SE 4 con 7 casos, alcanzando un pico en la SE 13 con 80 notificaciones y descendiendo hasta la SE 29 con 12 casos; sucedido durante cuatro semanas por un periodo de endemias, entre las SE 30 a 33, con número de reproducción efectivo RT menor a 1.



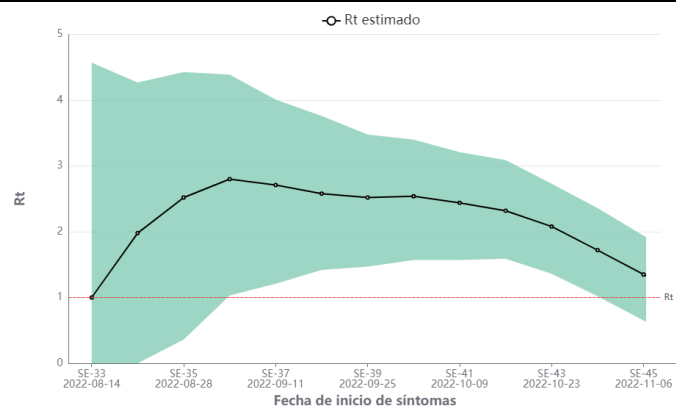
**Figura 1. Casos de dengue por provincia en el departamento de Tumbes, 2022 hasta SE 45**

Según el RT en la semana 33 el dengue tenía un comportamiento endémico en el departamento de Tumbes, ya que la estimación de este índice era igual 1 (Tabla 1, Figura 2); posteriormente, en la semana 34, este valor se corresponde a 1,98 (IC=0 a 4,27) que, al ser superior a 1, nos indica el inicio de brote epidémico. En esta etapa, RT alcanza su valor máximo en la semana 36 (2,8 IC=1,03 a 4,36), y partir de allí, desciende progresivamente hasta la semana 42 (2,32 IC=1,59 a 3,09) acentuándose en las tres últimas semanas evaluadas hasta la semana 45 (1,35 IC=0,65 a 1,92). No

obstante, este último valor, no logra descender de 1 (Figura 3, línea roja) lo que indica que la enfermedad se sigue propagando.

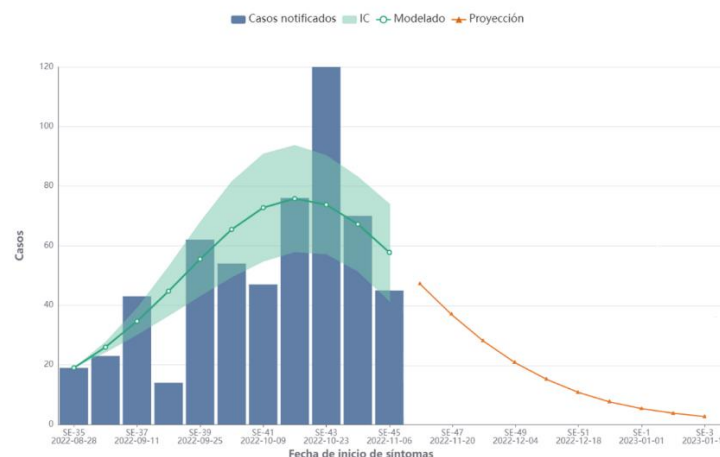
**Tabla 1. Número de reproducción efectivo según semana epidemiológica en Tumbes, 2022**

Comportamiento	SE	RT	Intervalo de confianza	
			Límite inferior	Límite superior
Endémico	33	1	0	4,57
<b>Inicio del brote epidémico</b>	<b>34</b>	<b>1,98</b>	<b>0</b>	<b>4,27</b>
Brote epidémico	35	2,52	0,36	4,38
	36	2,8	1,03	4,36
	37	2,71	1,21	3,98
	38	2,58	1,42	3,74
	39	2,52	1,47	3,45
	40	2,54	1,57	3,4
	41	2,44	1,57	3,17
	42	2,32	1,59	3,09
	43	2,08	1,36	2,83
	44	1,72	1,02	2,34
	45	1,35	0,65	1,92



**Figura 2. Comportamiento del número de reproducción efectivo según semana epidemiológica en Tumbes, 2022**

Para proyectar el comportamiento del dengue en Tumbes en las semanas posteriores, se construye el modelo matemático para las semanas correspondientes al brote epidémico en base a los casos notificados. A partir de la semana 35, en la cual se notificaron 19 casos (punto no normalizado), comienza una fase acelerada exponencial hasta la semana 41 donde se reportaron 47 casos y un modelado de 72,774 (IC=54,659 a 90,889); alcanzando el punto de inflexión del modelo en la semana 42, con 76 casos y modelado de 75,797 (IC=57,813 a 93,781) continuando la desaceleración de la curva hasta llegar a la semana 45 con 45 casos notificados y un modelado de 57,757 (41,343 a 74,171). La adecuación de este modelo matemático es verificable al observar la notificación de casos del período, que tuvo un total de 573, con un comportamiento de incidencia semanal bajo el área de la curva, exceptuando únicamente las semanas 37, 39 y 43, de las cuales, sólo la 37 y la 43 superan el respectivo límite superior del intervalo de confianza, garantizando la veracidad de la proyección de las 10 semanas posteriores; por lo que se espera el descenso gradual de la notificación de casos hasta la semana epidemiológica 3 de 2023 con un valor esperado menor a 8 casos (Figura 3).



**Figura 3. Modelo matemático para la ocurrencia de dengue en Tumbes**

## Discusión

El dengue es una de las enfermedades transmitidas por mosquitos más amenazantes y extendidas del mundo enfermedades (Guzman & Harris, 2015). En las últimas décadas, el dengue ha causado aproximadamente 390 millones de nuevas infecciones cada año, de las cuales 96 millones son sintomáticas (Blatt *et al.*, 2013). La mayoría de los nuevos casos infectados anuales (aproximadamente el 70% de 390 millones) se distribuyen en Asia, mientras que África, las Américas y Oceanía comparten el 16,4%, 13,8% y 0,2% de infección respectivamente (Blatt *et al.*, 2013). Los principales vectores responsables de la transmisión del dengue son *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (Reich *et al.*, 2013). El virus del dengue (DENV) tiene cuatro distintos, pero serotipos estrechamente relacionados del género *Flavivirus*, a saber: DENV-1; DENV-2; VDEN-3; y DENV-4. Cuando se recupera de uno de estos serotipos, puede proporcionar inmunidad de por vida contra ese serotipo. Sin embargo, la inmunidad de reacción cruzada de los otros serotipos es sólo temporal y parcial (Reich *et al.*, 2013). Por lo tanto, la infección posterior de diferentes serotipos de virus del dengue plantea un aumento en el riesgo de infección viral por dengue grave (Reich *et al.*, 2013). La manifestación clínica incluye dolor de cabeza, artralgia, fiebre alta repentina, dolor ocular, náuseas, y dolor muscular (Fukusumi *et al.*, 2016). Actualmente, no existe un tratamiento específico para el dengue. La eficacia de la vacuna dirigida a pacientes jóvenes depende de la inmunidad previa al dengue y proporciona protección heterogénea contra los diferentes serotipos (Capeding *et al.*, 2014). El alcance y la gravedad de la carga impuesta por la infección y la enfermedad del dengue han renovado los llamados para intervención y control (Wilder *et al.*, 2019). La introducción de modelos matemáticos para comprender la dinámica de la infección viral ha sido útil durante mucho tiempo en el área del control de enfermedades (Adekunle *et al.*, 2019). Varios modelos que involucran el control vectorial de la transmisión de diferentes serotipos de dengue han sido formulados y analizado (Bliman *et al.*, 2019). Algunos estudios (Campo *et al.*, 2018) investigaron el modelo de transmisión del dengue que capturan los diferentes serotipos de dengue junto con sus vectores.

Tumbes está considerada como zona hiperendémica de Dengue porque circulan los cuatro serotipos del virus. El Ministerio de Salud reportó que en 1990 se identificó Dengue 1 (DEN1) en Tumbes, Sullana, Trujillo, Tarapoto e Iquitos (Soriano & Ortiz, 2002). Según los resultados obtenidos durante el año 2022, el comportamiento del dengue en Tumbes se construyó un modelo matemático para las semanas correspondientes al brote epidémico en base a los casos notificados. A partir de la semana 35, se habían notificado 19 casos (punto no normalizado), comenzando con una fase acelerada exponencial hasta la semana 41 donde ya se habían reportado 47 casos y un modelado de 72,774 (IC=54,659 a 90,889); alcanzando el punto de inflexión del modelo en la semana 42, con 76 casos y modelado de 75,797 (IC=57,813 a 93,781) continuando la desaceleración de la curva hasta llegar a la semana 45 con 45 casos notificados y un modelado de 57,757 (41,343 a 74,171). En este modelo fue verificado al observar la notificación de casos del período, que tuvo un total de 573, con un comportamiento de incidencia semanal bajo el área de la curva, exceptuando únicamente las semanas 37, 39 y 43, de las cuales, sólo la 37 y la 43 superan el respectivo límite superior del intervalo de confianza, garantizando la veracidad de la proyección de las 10 semanas posteriores; por lo que se espera el descenso gradual de la notificación de casos hasta la semana epidemiológica 3 de 2023 con un valor esperado menor a 8 casos (Figura 3).

Un estudio llevado a cabo por Ogunlade *et al.*, (2022) de diversos métodos matemáticos para el control de vectores del dengue y su eficacia. El método químico tuvo el inconveniente basado en la evolución de la resistencia del vector que genera una disminución de la eficacia de este tipo de métodos. El método biológico podría ser una forma de control autosuficiente con los mosquitos transinfectados con *Wolbachia* que podrían transmitir las infecciones de *Wolbachia* a la descendencia de los vectores del dengue. Este método ha demostrado ser muy eficaz; sin embargo, factores como la estacionalidad y las olas de calor podrían reducir la efectividad a través de la pérdida de la infección por *Wolbachia* en los mosquitos. Los métodos de control ambiental han aumentado mucho su potencial, pero actualmente están siendo poco investigados; por lo tanto, existe la necesidad de seguir modelando parámetros ambientales, como sistemas de drenaje saludables, cobertura de agua de los contenedores y buena higiene, para informar el impacto en la carga del dengue. En total, existe una fuerte necesidad de considerar la combinación de los tres métodos de control de vectores a través de estudios de modelos matemáticos para evaluar el impacto en la erradicación o eliminación de enfermedad del dengue en general. Por otra parte, Chen *et al.*, (2022) utilizaron un modelo determinista para ajustar la población de *A. aegypti* en cuatro comunidades del condado de Miami-Dade durante un período de tres años. Los parámetros del modelo fueron dependientes del tiempo y se obtuvieron combinando los datos de temperatura local y los datos entomológicos dependientes de la temperatura para *A. aegypti*.

Los resultados obtenidos determinaron que la capacidad de carga de la línea base y la eficiencia de la trampa son dos parámetros acoplados que no se pueden identificar por separado con base en los datos de las trampas. Se formulamos cuatro hipótesis sobre el impacto de la lluvia en la capacidad de carga de *A. aegypti*, y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aptitud de los modelos. Esto significa que, en el caso del Modelo Reducido, sin lluvia, también podría encajar la presencia de *A. aegypti* bajo un punto de vista estadístico. Sin embargo, este hallazgo no sugiere un impacto limitado de las precipitaciones sobre la población de *A. aegypti*. Los patrones de temperatura y precipitación están prácticamente sincronizados en el Sur de la Florida, lo que hace que los parámetros entomológicos impulsados por oscilaciones de temperatura en los modelos no son suficientes para identificar una tendencia clara. Para los sitios de estudio con patrones distintivos de temperatura y precipitación, incorporar el impacto de la lluvia podría volverse esencial en la interpretación de la dinámica de las poblaciones de *A. aegypti*.

## Conflicto de intereses

No se reporta conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A nuestras instituciones, familias y colegas, infinitas gracias.

## Referencias

- Adekunle, A. I., Meehan, M. T., & McBryde, E. S. (2019). Mathematical analysis of a *Wolbachia* invasive model with imperfect maternal transmission and loss of *Wolbachia* infection. *Infectious Disease Modelling*, 4, 265–285. <https://doi.org/10.1016/j.idm.2019.10.001>
- Basu, A., Jain, P., Gangodkar, S. V., Shetty, S., & Ghosh, K. (2008). Dengue 2 virus inhibits in vitro megakaryocytic colony formation and induces apoptosis in thrombopoietin-inducible megakaryocytic differentiation from cord blood CD34+ cells. *FEMS immunology and medical microbiology*, 53(1), 46–51. <https://doi.org/10.1111/j.1574-695X.2008.00399.x>
- Bettencourt, L. M. A., & Ribeiro, R. M. (2008). Real Time Bayesian Estimation of the Epidemic Potential of Emerging Infectious Diseases. *PLoS ONE*, 3(5), e2185. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002185>
- Bhatt, S., Gething, P. W., Brady, O. J., Messina, J. P., Farlow, A. W., Moyes, C. L., Drake, J. M., Brownstein, J. S., Hoen, A. G., Sankoh, O., Myers, M. F., George, D. B., Jaenisch, T., Wint, G. R., Simmons, C. P., Scott, T. W., Farrar, J. J., & Hay, S. I. (2013). The global distribution and burden of dengue. *Nature*, 496(7446), 504–507. <https://doi.org/10.1038/nature12060>
- Bliman, P. A., Cardona-Salgado, D., Dumont, Y., & Vasilieva, O. (2019). Implementation of control strategies for sterile insect techniques. *Mathematical biosciences*, 314, 43–60. <https://doi.org/10.1016/j.mbs.2019.06.002>
- Cabezas, C., Fiestas, V., García-Mendoza, M., Palomino, M., Mamani, E., & Donaires, F. (2015). Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 32(1), 146–156. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-46342015000100021](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342015000100021) (Acceso noviembre 2022).
- Cafferata, M. L., Bardach, A., Rey-Ares, L., Alcaraz, A., Cormick, G., Gibbons, L., Romano, M., Cesaroni, S., & Ruvinsky, S. (2013). Dengue Epidemiology and Burden of Disease in Latin America and the Caribbean: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Value in health regional issues*, 2(3), 347–356. <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2013.10.002>
- Caldwell, J. M., LaBeaud, A. D., Lambin, E. F., Stewart-Ibarra, A. M., Ndenga, B. A., Mutuku, F. M., Krystosik, A. R., Ayala, E. B., Anyamba, A., Borbor-Cordova, M. J., Damoah, R., Grossi-Soyster, E. N., Heras, F. H., Ngugi, H. N., Ryan, S. J., Shah, M. M., Sippy, R., & Mordecai, E. A. (2021). Climate predicts geographic and temporal variation in mosquito-borne disease dynamics on two continents. *Nature communications*, 12(1), 1233. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21496-7>
- Campo-Duarte, D. E., Vasilieva, O., Cardona-Salgado, D., & Svinin, M. (2018). Optimal control approach for establishing wMelPop *Wolbachia* infection among wild *Aedes aegypti* populations. *Journal of mathematical biology*, 76(7), 1907–1950. <https://doi.org/10.1007/s00285-018-1213-2>
- Capeding, M. R., Tran, N. H., Hadinegoro, S. R., Ismail, H. I., Chotpitayasunondh, T., Chua, M. N., Luong, C. Q., Rusmil, K., Wirawan, D. N., Nallusamy, R., Pitisuttithum, P., Thisyakorn, U., Yoon, I. K., van der Vliet, D., Langevin, E., Laot, T., Hutagalung, Y., Frago, C., Boaz, M., Wartel, T. A., & CYD14 Study Group (2014). Clinical efficacy and safety of a novel tetravalent dengue vaccine in healthy children in Asia: a phase 3, randomised, observer-masked, placebo-controlled trial. *Lancet*, 384(9951), 1358–1365. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61060-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61060-6)
- CDC Minsa. (2022). Modelamiento matemático para la vigilancia y control de la propagación del Dengue. Disponible en: [https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/modelo\\_dengue.html#](https://www.dge.gob.pe/sala-situacional-dengue/modelo_dengue.html#) (Acceso noviembre 2022).
- Chen, J., Huo, X., Wilke, A. B. B., Beier, J. C., Vasquez, C., Petrie, W., Cantrell, R. S., Cosner, C., & Ruan, S. (2022). Linking mathematical models and trap data to infer the proliferation, abundance, and control of *Aedes aegypti*. *Acta tropica*, 239, 106837. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2023.106837>
- Erguler, K., Smith-Unna, S. E., Waldock, J., Proestos, Y., Christophides, G. K., Lelieveld, J., & Parham, P. E. (2016). Large-Scale Modelling of the Environmentally-Driven Population Dynamics of Temperate *Aedes albopictus* (Skuse). *PloS one*, 11(2), e0149282. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0149282>
- Fiestas Solorzano, V., Sihuincha Maldonado, M., Donaires Toscano, F., Durand Velazco, S., Garcia, M. M., & Mamani E. (2011). Características clínicas de pacientes internados en el Hospital de Apoyo de Iquitos “Cesar Garayar

- García<sup>37</sup> durante la epidemia de dengue, enero-febrero de 2011. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 28(1), 78-82. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rins/v28n1/a12v28n1> (Acceso noviembre 2022).
- Fukusumi, M., Arashiro, T., Arima, Y., Matsui, T., Shimada, T., Kinoshita, H., Arashiro, A., Takasaki, T., Sunagawa, T., & Oishi, K. (2016). Dengue Sentinel Traveler Surveillance: Monthly and Yearly Notification Trends among Japanese Travelers, 2006-2014. *PLoS neglected tropical diseases*, 10(8), e0004924. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004924>
- Guzman, A., & Istúriz, R. E. (2010). Update on the global spread of dengue. *International journal of antimicrobial agents*, 36(Suppl 1), S40–S42. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2010.06.018>
- Guzman, M. G., & Harris, E. (2015) Dengue. *Lancet*. 385, 453–465. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)60572-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)60572-9)
- Guzman, M. G., & Kouri, G. (2003). Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *Journal of Clinical Virology*, 27, 1–13. [https://doi.org/10.1016/s1386-6532\(03\)00010-6](https://doi.org/10.1016/s1386-6532(03)00010-6)
- Hottz, E., Tolley, N. D., Zimmerman, G. A., Weyrich, A. S., & Bozza, F. A. (2011). Platelets in dengue infection. *Drug Discovery Today: Disease Mechanisms*. 8(1–2), e33-e8. Disponible en: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/36506/ve\\_Hottz\\_Eugenio\\_et al\\_INI\\_2011.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/handle/icict/36506/ve_Hottz_Eugenio_et al_INI_2011.pdf?sequence=2&isAllowed=y) (Acceso noviembre 2022).
- Istúriz, R. E., Gubler, D. J., & Brea del Castillo, J. (2000). Dengue and dengue hemorrhagic fever in Latin America and the Caribbean. *Infectious disease clinics of North America*, 14(1), 121–ix. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70221-x](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70221-x)
- Kermack, W. O., & McKendrick, A. G. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceedings of the Royal Society of London, Series A*, 115, 700-721. <https://doi.org/10.1098/rspa.1927.0118>
- Metelmann, S., Caminade, C., Jones, A. E., Medlock, J. M., Baylis, M., & Morse, A. P. (2019). The UK's suitability for *Aedes albopictus* in current and future climates. *Journal of the Royal Society, Interface*, 16(152), 20180761. <https://doi.org/10.1098/rsif.2018.0761>
- Metelmann, S., Liu, X., Lu, L., Caminade, C., Liu, K., Cao, L., Medlock, J.M., Baylis, M., Morse, A.P. & Liu, Q. (2021). Assessing the suitability for *Aedes albopictus* and dengue transmission risk in china with a delay differential equation model. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 15(3), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009153>.
- Ogunlade, S. T., Meehan, M. T., Adekunle, A. I. & McBryde, E. S. (2022). A Systematic Review of Mathematical Models of Dengue Transmission and Vector Control: 2010–2020. *Viruses*, 15, 254. <https://doi.org/10.3390/v15010254>
- Ramos-Castañeda, J., Barreto Dos Santos, F., Martínez-Vega, R., Galvão de Araujo, J. M., Joint, G., & Sarti, E. (2017). Dengue in Latin America: Systematic Review of Molecular Epidemiological Trends. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(1), e0005224. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005224>
- Reich, N. G., Shrestha, S., King, A. A., Rohani, P., Lessler, J., Kalayanarooj, S., Yoon, I. K., Gibbons, R. V., Burke, D. S., & Cummings, D. A. (2013). Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *Journal of the Royal Society, Interface*, 10(86), 20130414. <https://doi.org/10.1098/rsif.2013.0414>
- San Martín, J. L., Brathwaite, O., Zambrano, B., Solórzano, J. O., Bouckennooghe, A., Dayan, G. H., & Guzmán, M. G. (2010). The epidemiology of dengue in the americas over the last three decades: a worrisome reality. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 82(1), 128–135. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2010.09-0346>
- Selck, F. W., Adalja, A. A., & Boddie, C. R. (2014). An estimate of the global health care and lost productivity costs of dengue. *Vector borne and zoonotic diseases (Larchmont, N.Y.)*, 14(11), 824–826. <https://doi.org/10.1089/vbz.2013.1528>
- Shepard, D. S., Coudeville, L., Halasa, Y. A., Zambrano, B., & Dayan, G. H. (2011). Economic impact of dengue illness in the Americas. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 84(2), 200–207. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.2011.10-0503>
- Simmons, C. P., Farrar, J. J., Nguyen, vV., & Wills, B. (2012). Dengue. *The New England journal of medicine*, 366(15), 1423–1432. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1110265>
- Soriano, I., & Ortiz, M. (2002). Brote de dengue en personal de la Base Naval Caleta La Cruz, Tumbes, mayo de 2001. *Revista Peruana de Epidemiología*, 10(7). Disponible en: [https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/epidemiologia/v10\\_n7/brote\\_dengue.htm#:~:text=Tumbes%20est%C3%A1%20considerada%20como%20zona,%2C%20Trujillo%2C%20Tarapoto%20e%20Iquitos](https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/epidemiologia/v10_n7/brote_dengue.htm#:~:text=Tumbes%20est%C3%A1%20considerada%20como%20zona,%2C%20Trujillo%2C%20Tarapoto%20e%20Iquitos) (Acceso noviembre 2022).

- Srikiatkachorn, A., & Green, S. (2010). Markers of dengue disease severity. *Current topics in microbiology and immunology*, 338, 67–82. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-02215-9\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-02215-9_6)
- Torres-Carvalho, A., Azeredo, E. L., Reis, S. R., Miranda, A. S., Gandini, M., Barbosa, L. S., & Kubelka, C. F. (2009). Dengue-2 infection and the induction of apoptosis in human primary monocytes. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104(8), 1091–1099. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762009000800005>
- Tran, A., Mangeas, M., Demarchi, M., Roux, E., Degenne, P., Haramboure, M., Goff, G. L., Damiens, D., Gouagna, L. C., Herbreteau, V. & Dehecq, J. S. (2020). Complementarity of empirical and process based approaches to modelling mosquito population dynamics with *Aedes albopictus* as an example-application to the development of an operational mapping tool of vector populations. *PLoS ONE*, 15(1), 1–21. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227407>
- Tsai, J. J., Liu, L. T., Chang, K., Wang, S. H., Hsiao, H. M., Clark, K. B., & Perng, G. C. (2012). The importance of hematopoietic progenitor cells in dengue. *Therapeutic advances in hematology*, 3(1), 59–71. <https://doi.org/10.1177/20406207111417660>
- Vaidya, A., Bravo-Salgado, A.D. & Mikler, A.R., (2014). Modeling climate-dependent population dynamics of mosquitoes to guide public health policies. *ACM BCB 2014 - 5th ACM Conference on Bioinformatics, Computational Biology, and Health Informatics*, 380–389. <https://doi.org/10.1145/2649387.2649415>
- WHO. (2009). *Dengue: guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control*. Geneva: WHO; 2009. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44188> (Acceso noviembre 2022).
- WHO. (2012). *Organization. Global Strategy for Dengue Prevention and Control: 2012–2020*. Geneva: WHO, 1–43. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75303/9789241504034_eng.pdf) (Acceso noviembre 2022).
- Wilder Smith, A., Ooi, E.-E., Horstick, O., & Wills, B. (2019). Dengue. *Lancet* 393, 350–363. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)32560-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)32560-1)
- Wilke, A. B. B., Vasquez, C., Medina, J., Carvajal, A., Petrie, W., & Beier, J. C. (2019). Community Composition and Year-round Abundance of Vector Species of Mosquitoes make Miami-Dade County, Florida a Receptive Gateway for Arbovirus entry to the United States. *Scientific reports*, 9(1), 8732. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45337-2>
- Wilke, A. B. B., Vasquez, C., Carvajal, A., Medina, J., Chase, C., Cardenas, G., Mutebi, J. P., Petrie, W. D., & Beier, J. C. (2020). Proliferation of *Aedes aegypti* in urban environments mediated by the availability of key aquatic habitats. *Scientific reports*, 10(1), 12925. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69759-5>
- Yang, H. M., Macoris, M. L., Galvani, K. C., Andrighetti, M. T., & Wanderley, D. M. (2009). Assessing the effects of temperature on the population of *Aedes aegypti*, the vector of dengue. *Epidemiology and infection*, 137(8), 1188–1202. <https://doi.org/10.1017/S0950268809002040>