



Rev Mex Med Forense, 2020, 5(4): 36-60

ISSN: 2448-8011

La matemática mexicana y su lucha contra el Dengue: Logros y retos Artículo de Revisión

Mexican mathematics and its fight against Dengue:
Achievements and challenges

Ortigoza Capetillo, Gerardo Mario ¹; Lorandi Medina, Alberto Pedro ²

Recibido: 29 abril 2020; aceptado: 15 Junio 2020; Publicado: 15 Octubre 2020.

¹ Facultad de Ingeniería, Universidad Veracruzana

² Instituto de Ingeniería, Universidad Veracruzana

Corresponding author: Alberto Pedro Lorandi Medina, alorandi@uv.mx

RESUMEN

Este trabajo presenta una revisión de los trabajos de matemáticos e investigadores mexicanos que han propuesto metodologías y análisis matemáticos para tener una mejor comprensión del contagio y la propagación del dengue. Planteando en algunos casos

medidas de control para reducir o evitar la propagación del dengue. Se revisan tanto modelos determinísticos, modelos empíricos o análisis estadísticos. Se enumeran y clasifican las metodologías que involucran análisis, modelado y simulación, casos exitosos de sus aplicaciones para el cálculo de cantidades específicas y de importancia para los expertos en salud tales como son el número básico de reproducción o el análisis de riesgo de contagio. Se incluyen reflexiones de los retos y futuras consideraciones que se deben incluir en los modelos matemáticos para simular la prevención y el control de la propagación del dengue en México.

SUMMARY

In this work, we made a review of some of the mathematical models that have been used by mexican mathematicians to model and simulate the spread of Dengue. Either deterministic, empirical, or statistical analysis models are discussed. Posing in some cases control measures to reduce or prevent the spread of dengue. Both deterministic models or statistical analyzes are reviewed: methodologies that involve analysis, modeling and simulation, successful cases of their applications for the calculation of specific quantities and of importance for health experts are listed and classified as the basic reproduction number or the risk of contagion analysis. Reflections of the challenges and future implications that should be included in the mathematical models to simulate the prevention and control of the spread of dengue in Mexico are also included. Some of the extensions that have been made to the traditional models and the added variables are listed, successful cases of their applications for the calculation of specific important quantities for health experts such as: the basic reproduction number or the risk analysis of infection. Reflections of the challenges and future modifications that should be included in the models to simulate Dengue spread are included.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad transmitida por mosquitos que ocurre en zonas tropicales y subtropicales del mundo sobre todo en las zonas urbanas y semi-urbanas. El virus del dengue (arbovirus del género *Flavivirus* de la familia *Flaviviridae*) se transmite por mosquitos hembra principalmente de la especie *Aedes aegypti* y, en menor grado, de *Aedes Albopictus*; estos mosquitos también transmiten la fiebre chikungunya, la fiebre amarilla, Zika y Mayaro.

Los síntomas del dengue se inician después de un período de incubación tras la picadura del mosquito y las personas

suelen presentar algunos síntomas. Inicialmente la enfermedad se clasificó en dengue clásico y dengue hemorrágico. Para el caso de dengue leve o clásico se consideran síntomas como: fiebre alta, debilidad, tos, dolor de garganta, erupción cutánea, dolor muscular y articular. Actualmente y de acuerdo con CIE (clasificación internacional de las enfermedades) décima revisión, en México el sector salud lo clasifica en: dengue no grave (A97.0), dengue con signos de alarma (A97.1) y dengue grave (A97.2).

La forma grave del dengue, también llamada dengue hemorrágico fiebre hemorrágica del dengue, puede ocasionar vómito, dolor de cabeza y

abdominal, sangrado intenso, descenso repentino de la presión arterial (choque) y la muerte.

El virus del dengue se transmite a los humanos a través del piquete de mosquitos infecciosos (vector), en los humanos el periodo de incubación (intrínseco) es de 3 a 14 días, con un promedio de 7 días después del cual el humano podrá transmitir el virus (solo a otro mosquito). Los mosquitos sanos contraen el virus cuando se alimentan de una persona que ya ha sido infectada con el virus, tras un periodo de incubación (extrínseca) del virus que dura entre 4 y 10 días, el mosquito se vuelve infeccioso y puede transmitir el agente patógeno durante toda su vida.

El causante del dengue es un virus que cuenta con cuatro serotipos distintos, pero estrechamente emparentados: DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. 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 (secundarias) causadas por otros serotipos aumentan el riesgo de padecer el dengue grave.

Una quinta variante del dengue (DENV-5), la primera en 50 años, fue aislada en el año 2007 durante el análisis de muestras virales tomadas de un agricultor de 37 años ingresados en el hospital en el estado de Sarawak de Malasia, y luego fue caracterizada en octubre de 2013. Este serotipo sigue el ciclo silvestre a diferencia de los otros cuatro serotipos que siguen el ciclo humano. La causa probable de la aparición de un nuevo serotipo podría ser la recombinación genética y la selección natural.

Hay algunas evidencias de que el dengue acompaña al hombre desde hace siglos. La primera descripción data del año 265 al año 420 después de Cristo, durante la dinastía china Jin, en una enciclopedia de remedios y síntomas. Por primera vez se describe un cuadro compatible con dengue clásico al que los chinos llamaron la enfermedad del agua envenenada.

Los primeros brotes de dengue se presentaron en el Caribe y en la Indias Occidentales Francesas, en el siglo XVII. En el siglo XVIII se describe el primer brote en los Estados Unidos, en Filadelfia, y las primeras epidemias datan de 1779-1780 en Asia, África y América del Norte. La ocurrencia casi simultánea de los brotes en tres continentes indica que estos virus y el mosquito vector que los transporta han estado ampliamente distribuidos en las áreas tropicales durante más de 200 años. En general, se dieron largos intervalos (10 a 40 años) entre las epidemias más importantes, entre otras causas, porque la introducción de un nuevo serotipo en una población susceptible se daba solamente si los virus y su mosquito vector podían sobrevivir el lento transporte en veleros entre los centros poblados.

Actualmente se estima que entre 2,500 y 3,000 millones de personas viven en áreas con riesgo de dengue. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud OMS, en una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año, afectando principalmente a los niños, y causando 24,000 muertes. Aproximadamente 500,000 personas, requieren hospitalización por fiebre hemorrágica o shock, de las cuales fallecen unas 24,000.

Alrededor de la mitad de la población del mundo corre el riesgo de contraer esta enfermedad, y más del 70% de la carga de morbilidad se concentra en

Asia Sudoriental y en el Pacífico Occidental. En los últimos años, la incidencia y la gravedad de la enfermedad han aumentado rápidamente en Latinoamérica y el Caribe.

En las regiones de África y el Mediterráneo Oriental también se han registrado más brotes de dengue en los últimos 10 años. Los primeros brotes de dengue se presentaron en el Caribe y en la Indias Occidentales Francesas, en el siglo XVII. En el siglo XVIII se describe el primer brote en los Estados Unidos, en Filadelfia, y las primeras epidemias datan de 1779-1780 en Asia, África y América del Norte. La ocurrencia casi simultánea de los brotes en tres continentes indica que estos virus y el mosquito vector que los transporta han estado ampliamente distribuidos en las áreas tropicales durante más de 200 años. En general, se dieron largos intervalos (10-40 años) entre las epidemias más importantes, entre otras causas, porque la introducción de un nuevo serotipo en una población susceptible se daba solamente si los virus y su mosquito vector podían sobrevivir el lento transporte en veleros entre los centros poblados.

Actualmente se estima que entre 2.500 y 3.000 millones de personas viven en áreas con riesgo de dengue. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud OMS, en una estimación reciente, se producen 390 millones de infecciones por dengue cada año, afectando principalmente a los niños, y causando 24.000 muertes. Aproximadamente 500.000 personas, requieren hospitalización por fiebre hemorrágica o shock, de las cuales fallecen unas 24 000.

Alrededor de la mitad de la población del mundo corre el riesgo de contraer esta enfermedad, y más del 70% de la carga de morbilidad se concentra en Asia Sudoriental y en el Pacífico

Occidental. En los últimos años, la incidencia y la gravedad de la enfermedad han aumentado rápidamente en Latinoamérica y el Caribe.

En las regiones de África y el Mediterráneo Oriental también se han registrado más brotes de dengue en los últimos 10 años. En 2010 se notificó la transmisión indígena del dengue en dos países de Europa. Al aumento mundial del dengue han contribuido la urbanización, los movimientos rápidos de personas y bienes, las condiciones climáticas favorables y la falta de personal capacitado para su control.

Actualmente la epidemia de dengue se está propagando de forma masiva por todo el mundo, asociada a la expansión territorial de los mosquitos vectores, con aparición de casos más graves y en áreas no habituales, sin contar los casos importados por viajeros desde áreas endémicas.

El dengue se encuentra distribuido de forma global entre los paralelos 30° N y 40° S, con endemias en el Sudeste Asiático, Pacífico, África, Caribe y América.

En México se confirmó la introducción del dengue a finales de la década de los setenta, en la frontera sur. A partir de 1980 y hasta mediados de los noventa el dengue permaneció con tasas de incidencia moderadas, pero del 2000 a la fecha su incidencia se ha incrementado y existe el riesgo potencial de que pueda aumentar considerablemente su participación en la mortalidad general. La demanda de servicios médicos en las épocas de mayor transmisión del dengue indica que éste se incorpora como causa importante de consulta, y la hospitalización de los casos severos requiere de atención médica especializada.

Las epidemias de dengue experimentadas en el país a partir de su reintroducción a finales de los años setenta demuestran que los grupos humanos en edad productiva son los más afectados, trayendo consigo un gran impacto económico de la atención de los casos y, más aún en hospitalizaciones debidas a la atención de casos de dengue hemorrágico (DH) Torres Briones (1).

Tradicionalmente los estados costeros: Jalisco, Sinaloa, Nayarit, Colima, Michoacán, Guerrero, Oaxaca, Chiapas, Quintana Roo, Yucatán, Campeche, Tabasco, Veracruz y Tamaulipas son los que presentan la mayoría de los casos de dengue. Sin embargo, recientemente se han presentado casos en entidades del centro del país como Morelos, Hidalgo y Puebla.

Los modelos y análisis matemáticos pueden usarse para trazar el avance de una enfermedad infecciosa, el contar con un resultado probable permite a las autoridades sanitarias su intervención. Los modelos usan suposiciones básicas y matemáticas para hallar parámetros relativos a diversas enfermedades infecciosas, estos parámetros pueden usarse para calcular el efecto de posibles intervenciones tales como aislamiento por cuarentenas, métodos mecánicos o químicos para reducir el número de vectores o evaluar programas de vacunación.

Los primeros cimientos de la epidemiología matemática datan de principios del siglo XX y son sustentados por los trabajos de médicos en salud pública y biólogos tales como: W.H. Hamer quien aplicó la ley de acción de masas para explicar el comportamiento epidémico, R. A. Ross demostró que los mosquitos eran responsables por la transmisión de la malaria y construyó un modelo para estudiar su esparcimiento;

McKendrick y Kermack proponen en sus trabajos modelos de compartimentos, donde la población es ubicada en grupos que comparten características relevantes con respecto a la transmisión de la enfermedad : susceptible, infectado y recuperado.

En los modelos de compartimentos se hacen suposiciones acerca de la naturaleza y de la tasa de tiempo de transferencia de un compartimento a otro. Enfermedades que confieren inmunidad tienen una estructura de compartimento diferente de aquellas que no dan inmunidad, así como a las que se transmiten por medio de vectores. Las razones de transferencia entre compartimentos se expresan como derivadas de los tamaños de los compartimentos con respecto al tiempo, así los modelos inicialmente son representados por ecuaciones diferenciales. Modelos en los cuales las razones de transferencia dependen del tamaño de los compartimentos en un instante dado, así como de su pasado nos llevan a modelos más generales tales como: ecuaciones funcionales, ecuaciones diferenciales en diferencias y ecuaciones integrales.

La gran mayoría de los modelos matemáticos usados para simular epidemias donde interviene vectores son basados en ecuaciones diferenciales ordinarias. Estos modelos tienen algunas desventajas puesto que no incluyen las características locales del proceso de propagación. En particular fallan en simular apropiadamente los procesos de contacto individual, los efectos del comportamiento individual, los aspectos espaciales del proceso de propagación, así como los efectos de patrones de mezcla y densidad de individuos. Brauer et al. (2) realizan un análisis de un modelo SEI_sei

para la propagación de enfermedades transmitidas por vectores, obtienen expresiones para el número básico de reproducción y el crecimiento exponencial inicial. Reiner et al. (3) realizan una revisión de modelos matemáticos para enfermedades transmitidas por mosquitos. Chen (4) hace una revisión de modelos para la dispersión de enfermedades clasificándolos en: clásicos (ecuaciones diferenciales), espacio-temporales, estadísticos, gravitacionales, basados en redes y modelos computacionales. Duan et al. (5) hacen una revisión de modelos matemáticos y computacionales usados para la modelación epidemiológica, clasifican los modelos en: modelos matemáticos, modelos en redes complejas y modelos basados en agentes. Los análisis estadísticos son los más comúnmente empleados en epidemiología entre algunos de sus métodos podemos citar: distribución binomial, bioestadística, estudios de casos y controles, distribuciones binomiales geométricas y negativas, correlaciones, modelos de regresión de riesgos, datos incompletos en estudios clínicos y epidemiológicos, etc.

En este trabajo se revisan modelos y análisis matemáticos propuestos por investigadores mexicanos que emplean sus esfuerzos por analizar, pronosticar, estimar el riesgo y buscan reducir la propagación del dengue, se identifican los primeros orígenes del uso de modelos matemáticos aplicados específicamente a la propagación del dengue, se diferencian

algunos modelos de análisis estadísticos así como modelos determinísticos (temporales basados en ecuaciones diferenciales ordinarias); el trabajo está organizado de la siguiente manera: en la sección 2 se presenta una revisión de los modelos empleados por investigadores mexicanos en la modelación y simulación de propagación del dengue, la sección 3 nos muestra una clasificación de los avances logrados así como retos futuros donde se diferencian modelos deterministas, análisis estadísticos; temporales, espaciales, identificando modelos teóricos y los casos donde se simulan escenarios hipotéticos así como los intentos por ajustar los modelos a datos reales; se mencionan casos de estudio que contienen datos útiles para ajustar modelos, estimaciones de parámetros usados en diversos modelos, finalmente en la sección 4 se incluyen reflexiones de los retos y futuras aplicaciones de modelos para la simulación de la propagación del dengue.

Modelos matemáticos de mexicanos para combatir el Dengue

Iniciamos nuestra descripción observando la gráfica de datos históricos de casos de dengue en México de 1980 a 2019, datos reportados por la Organización Panamericana de Salud (6).

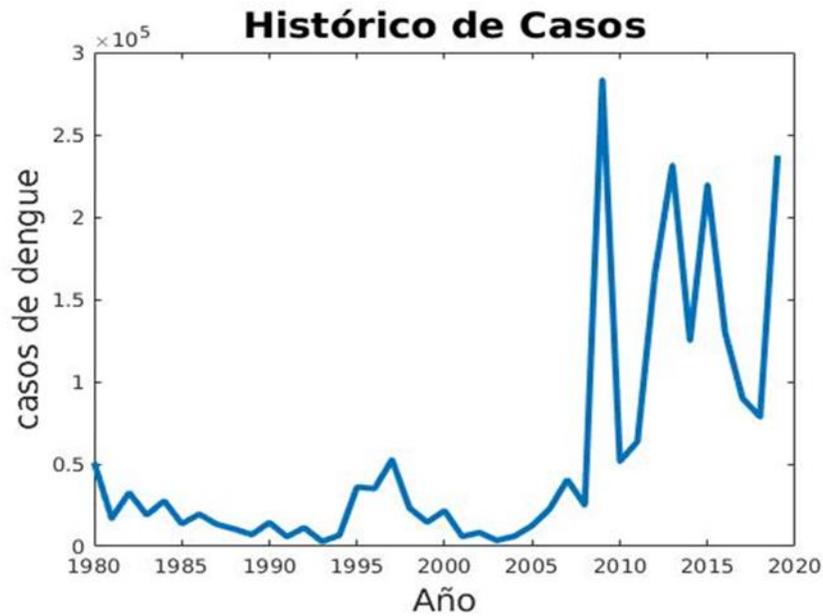


Figura 1: Histórico de Casos de Dengue en México 1985-2019

Es al parecer el brote de 1980 el que llama la atención las autoridades de salud así como de los matemáticos e investigadores mexicanos. Aunque el *Aedes aegypti* fue eliminado en México por el Programa de Erradicación de la Fiebre Amarilla en 1963, en 1975 se reintrodujo por la frontera norte y en diciembre de 1978 se presentó el primer brote de 36 casos en Tapachula, Chiapas. Entre 1978 y 1984, el dengue produjo múltiples epidemias en amplias zonas del país, hasta establecerse como endemias regionales que persisten a la fecha Gómez Dantés (7).

Para identificar los trabajos de investigadores mexicanos en la

modelación de la propagación del dengue, utilizamos los buscadores PubMed y ISI Web of Knowledge con las palabras claves tanto en español como en inglés “dengue Mexico mathematical model”, ésta búsqueda produjo 70 artículos de los cuales 49 fueron seleccionados y clasificados. Además, con este criterio se lograron identificar 8 tesis (5 doctorales, 1 de maestría y 2 licenciatura) relacionadas con modelos y análisis matemáticos para el dengue en México. Se consideraron los trabajos en español e inglés que plantean un modelo o un análisis matemático/estadístico donde participa un investigador o institución mexicana.



Figura 2: Histórico de artículos publicados Dengue Mexico mathematical model 1991-2018.

La figura 2 nos muestra que en los años recientes ha crecido el interés por los matemáticos mexicanos buscando analizar, predecir y aportar medidas para reducir la propagación del dengue. Un 24.5% de los artículos fue escrito en español mientras que el 75.5% en Inglés.

Algunas de las causas por los cuales en los años recientes los casos de dengue se han incrementado incluyen: la movilidad de las personas debida a mejores medios de

transporte, crecimiento desordenado de ciudades creando áreas carentes de servicios como agua y drenaje, poco o nulo interés de las sociedad y de autoridades sanitarias por implementar medidas de prevención, la adaptación de mosquito a zonas altas y su aparición en zonas templadas antes no habitadas debido al aumento gradual de la temperatura media (calentamiento global) lo cual ha creado condiciones propicias para los criaderos de mosquitos.

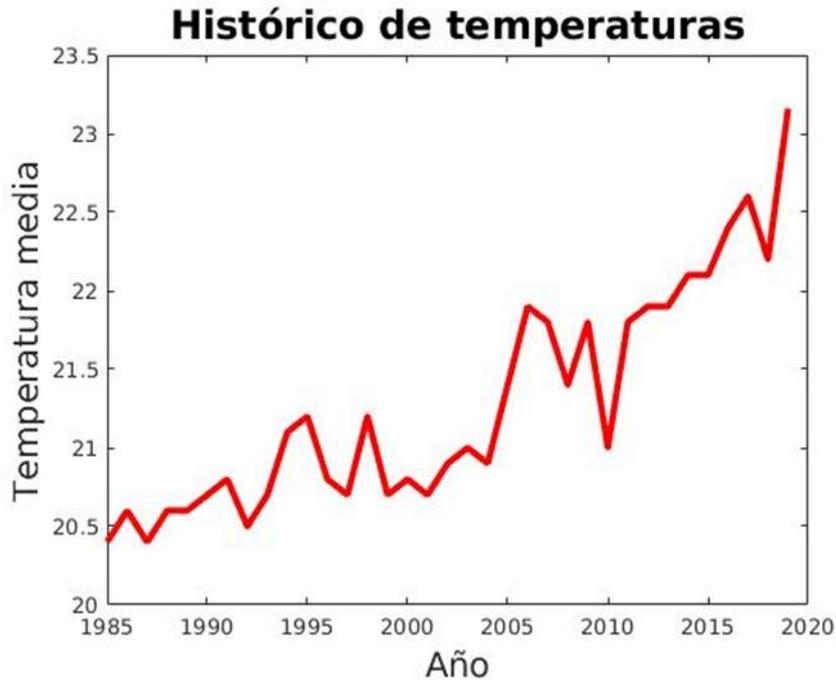


Figura 3: Histórico de temperaturas medias en México 1985-2019

Las figuras 2 y 3 muestran una aparente correlación entre el número de casos y la temperatura media. De hecho usando los datos de Conagua (8) (precipitación y temperaturas medias anuales para México) y los casos reportados de dengue para México por la Organización Panamericana de Salud, usando la siguiente fórmula

$$\rho_{X,Y} = \frac{\sigma_{XY}}{\sigma_X \sigma_Y} = \frac{E(X - \mu_X)(Y - \mu_Y)}{\sigma_X \sigma_Y},$$

En que tenemos que el coeficiente de correlación de Pearson entre la temperatura media y el número de casos de dengue es de 0.72851 mientras que los datos de lluvias anuales promedio están negativamente correlacionadas (coeficiente de Pearson -0.023256) con los casos de dengue en México. Aquí ρ es la covarianza, μ es la media y σ la desviación estándar.

En 1991 aparece en México uno de los primeros trabajos para entender el dengue Koopman et al. (9), Koopman y sus colaboradores realizan una encuesta serológica y con análisis estadístico identifican predictores de la transmisión del dengue (temperatura, densidad de larvas, contenedores de agua abiertos) y áreas de alto riesgo; ese mismo año Farfán y Loroño (10) realizan en Yucatán un estudio estadístico/serológico para estimar la incidencia de infección del dengue en niños de 8 a 14 años, no encontraron diferencias significativas entre datos de áreas rurales y urbanas. Con el apoyo de la secretaria de salud en particular del instituto de epidemiología en 1991, Prevots (11) desarrolla su tesis doctoral usando métodos estadísticos, simulaciones estocásticas y métodos deterministas para analizar factores importantes de la propagación del dengue en México caracterizando tasas de infección y riesgos midiendo la movilidad entre áreas

geográficas. Herrera et al. (12) con un estudio estadístico serológico reportan una correlación de casos con lugares con grandes contenedores de agua para el primer brote en Guerrero a 17000 msnm. Gómez et al. (13) presentan una revisión general de datos estadísticos para casos de dengue en México de 1978 a 1995 identificando a las infecciones secundarias como factor de riesgo para la aparición de la fiebre hemorrágica. Montesano y Ruiz (14) presentan los principales componentes y procedimientos del sistema de vigilancia epidemiológica del dengue, con datos del sector salud presentan mapas para la morbilidad y prevalencia de anticuerpos contra el dengue en México 1986. Narro y Gómez (15) muestran datos en el periodo 1978-1994 de la incidencia del dengue por regiones en México: sureste, noreste y Pacífico Norte. Relacionan la incidencia con el incremento en posibles criaderos debidos a la creciente producción en México de llantas, frascos y envases.

El primer modelo matemático en ecuaciones diferenciales para simular la propagación del dengue se debe a Newton y Reiter (16), es este trabajo la inspiración para el primer modelo teórico del dengue realizado por un matemático mexicano Feng y Velasco (17) quienes definen un modelo en ecuaciones diferenciales de dos serotipos con inmunidad cruzada temporal, con su análisis muestran la existencia de un estado endémico inestable que produce un comportamiento largo en tiempo entre dos serotipos cocirculantes del dengue.

Esteva y Vargas (18) proponen un modelo para la transmisión del dengue asumiendo una población humana constante y una población de mosquitos variable, estiman el número de reproducción y plantean el uso de

aplicación de insecticida de ultra bajo volumen como medida de control de vectores. En un trabajo posterior Esteva y Vargas (19) consideran un modelo SIR_{si} con tamaño de la población humana variable (crecimiento exponencial) y con su análisis hallan tres parámetros que gobiernan la existencia de la proporción endémica de equilibrio, el incremento en el tamaño de la población humana y el comportamiento del número total de humanos infectados.

Ritchie y Méndez (20) desarrollan un simulador matemático para evaluar el efecto de diferentes políticas y decisiones tomadas por la secretaría de salud para estratégicamente manejar y controlar una situación catastrófica por brote de dengue. Escobar y Gómez (21) usan datos de casos de 1249 localidades en Veracruz del periodo 1995-1998 para identificar factores ambientales, sociales y demográficos en la transmisión del dengue, encontrando que sí hay transmisión en zonas rurales e identifican mediante análisis estadístico bivariado como zonas repetidoras de dengue a los grandes centros urbanos, con baja marginación y extensa dotación de servicios públicos.

Espinoza et al. (22) realizaron entre 2001 y 2002 un estudio probabilístico longitudinal en 245 habitantes de Colima, usaron inmunocromatografía y por Elisa para detectar dengue, analizaron sus datos mediante tablas de contingencia y regresión de Poisson univariada hallando una correlación de la infección con el cuadro clínico (alerta de fiebre). Esteva y Vargas (23) modifican su modelo SIR_{si} para incluir dos serotipos, analizan los factores que permiten la invasión y persistencia de diferentes serotipos en la población humana, mediante su análisis de estabilidad revelan la existencia de cuatro

puntos de equilibrio: uno libre de enfermedad, dos correspondientes a donde solo existe cada uno de los serotipos y el cuarto que corresponde a la coexistencia de los serotipos.

Esteva y Yang (24) definen para la dinámica de los mosquitos, un modelo matemático y así implementar la medida de control de insectos estériles sobre la población de mosquitos *Aedes aegypti* transmisores del dengue. Chowell y Sánchez (25) hacen un análisis de regresión univariada entre el número de casos de dengue en Colima contra las variables climáticas: precipitación, evaporación, y temperaturas media, mínima y máxima. Encuentran así una correlación positiva entre el número de casos y la temperatura.

Brunkard et al. (26) realizan una encuesta serológica en poblados de Brownsville y Matamoros en 2004 hallando para el caso de infecciones recientes como factor de riesgo el ingreso familiar semanal menor a 100 dólares, así los factores de riesgo presencia de hábitos de larvas, ausencia de drenaje en las calles y aire acondicionado, así como ingreso familiar semanal menor a 100 dólares, para las infecciones pasadas. Chowell et al. (27) usan modelos SIR_{si} y SEIR_{si} asumiendo un crecimiento inicial exponencial para estimar un promedio del número de reproducción básico ajustando el modelo a casos de dengue en Colima.

Brunkard et al. (28) usan un modelo estadístico auto-regresivo para evaluar el rol de factores climáticos (temperatura de la superficie oceánica, máxima/mínima temperatura, precipitación) sobre la incidencia del dengue durante el periodo 1995-2005; hallando relación entre los incrementos de casos de dengue cuando la temperatura máxima se incrementa, cuando la

temperatura del océano se incrementa y dos semanas después del incremento de precipitaciones.

Tun-Lin (29) obtienen datos mediante una encuesta poblacional de pupas en vecindades y usan “stata 10” (paquete estadístico) para mostrar que las medidas de control de vectores dirigidas sobre los contenedores más productivos da igual o mayor reducción que medidas no dirigidas con un costo de implementación menor. Pinho et al. (30) usan un modelo determinístico SEIR_{asei} (con fase acuática para mosquitos) y datos reales de brotes de dengue para estimar la fuerza de infección, el número básico de reproducción así como la evolución temporal del número de reproducción efectivo.

En su tesis doctoral Machado (31) realiza análisis estadístico de datos de casos de dengue en México, usando modelación de la distribución de especies genera mapas de vulnerabilidad del dengue y a su vez muestra que las variables ambientales son más influyentes que las socio-económicas en la propagación del dengue. Aldana et al. (32) reportan un estudio realizado durante el brote de dengue en San Antonio el Grande Hidalgo, mediante una encuesta serológica determinan los casos y con el apoyo de autoridades sanitarias logran reducir el brote usando técnicas de descacharrización, fumigación y aplicación de abate granulado para combatir la fase acuática. Lozano et al. (33) realizaron una encuesta en 12 comunidades (Veracruz/Puebla) en un rango de elevación de 0 a 1200 msnm y mediante análisis estadístico encontraron una correlación entre la abundancia de mosquitos y variables ambientales temperatura, humedad relativa y precipitación.

Ruiz (34) reporta el uso SIMULAMPG (basado en la topología generalizada del mundo pequeño) con diferentes valores de las tasas de infección y recuperación para generar bases de datos, y usando modelos de regresión calcula el tamaño de la infección y el número básico de reproducción. En su tesis de maestría Hawks (35) modifica el modelo de dos serotipos de Feng-Velasco para incluir el periodo latente, realiza análisis de estabilidad para determinar el número reproductivo básico así como usa la técnica de wavelets para comparar los datos de las simulaciones con datos de brotes de dengue en México. Torres et al. (36) emplean datos 1990-2011 de los boletines CENAPRECE para generar mapas de incidencia de fiebre de dengue FD y dengue hemorrágico FDH, calculan las tasas de incidencia por edades, las tendencias de la morbilidad y la incidencia anual promedio, observan un incremento de la enfermedad en la población juvenil y pediátrica, una mayor duración del brote durante el año y un aumento importante de la incidencia FDH a partir de 2002 en niños y adultos.

Bouزيد et al. (37) usan un modelo aditivo generalizado con datos de casos en México 1985-2007 para estimar el riesgo de contraer dengue como una función de variables climáticas: temperaturas máxima y mínima, precipitación, humedad relativa así como factores socio-económicos (densidad de población, urbanización PI per cápita); usan la calibración de este modelo para cálculos en Europa. Cruz et al. (38) proponen un modelo SIR con población estructurada por edades y sujeto a un programa de vacunación, hallan el número de reproducción básico (dependiente de la edad), muestran que el punto de equilibrio libre de enfermedad es estable y que existe un único punto endémico de equilibrio.

En su tesis doctoral Reyes (39) usa análisis estadístico y sistemas de información geográfica para mostrar correlaciones entre la incidencia de dengue y factores sociales y climáticos en Sonora, alta incidencia en zonas urbanas, y muestra la evolución en tiempo de casos en dos ciudades. Guevara y Vallejo (40) realizan simulaciones de un autómata sobre un toroide mallado en rectángulos para modelar la invasión de mosquitos con *Wolbachia* en una población sana de mosquitos buscando comprender el proceso de invasión del *Wolbachia* como una medida de control para la propagación del dengue. Campbell et al. (41) usan enfoques ecológicos correlativos de modelado de nicho para estimar la distribución global de mosquitos *Aedes aegypti* y *albopictus* con la ayuda de Vectormap, usan datos climáticos de 1950-2000, con abundancia de mosquitos y realizan mapas de distribución a tiempo futuro.

Martínez et al. (42) realizan un cohorte entre dos comunidades endémicas en México, usan análisis estadístico para buscar una asociación entre la infección peridoméstica del dengue y la exposición a un índice de casos. En su tesis de licenciatura Marcelino (43) usa análisis lineal, multilineal, correlación y análisis de componentes principales para caracterizar efectos ambientales como la temperatura y la precipitación en la incidencia del dengue, a su vez considera efectos sociales tales como: promedio de habitantes por vivienda, depósitos de residuos sólidos, localidades con agua y alcantarillado entre otras.

Hernández y Mendoza (44) usan datos de incidencia del dengue en Colima, mediante un modelo SI consideran una linealización para detectar un cambio en la razón de contacto per cápita, este cambio

muestra coincidencia con el inicio de clases, así plantean un programa para reducir el contagio de dengue en las escuelas. Falcon et al. (45) proponen el uso de un modelo SEIR_{sei} sobre subregiones (con movimientos y sin movimiento) mediante análisis de estabilidad calculan el número de reproducción básico y evalúan la fumigación como medida de control. Usando análisis multivariado para una serie de casos de 133 pacientes hospitalizados en el periodo enero 2013 diciembre 2014, Alvarado et al (46) identifican los cuatro signos y síntomas clínicos: fiebre mayor a 39°C, mialgias, artralgias y dolor abdominal que predicen la gravedad del dengue. Mediante modelación econométrica y simulación Montecarlo Tiga et al. (47) hayan una relación entre la cuota de pacientes de dengue que reportan síntomas persistentes y estimaciones de carga económica debida a pérdida de productividad e incremento de gastos médicos.

En su tesis doctoral Pliego (48) define un modelo SI_{si} (considera fase pupa mosquito), mediante análisis de estabilidad obtiene el número básico de reproducción, compara su modelo con datos de casos 2014 y considera el movimiento de pupas (caso transporte de llantas usadas). Nava et al. (49) realizan un estudio de referencia, su cuestionario cubre aspectos demográficos y socio-económicos además de realizar una revisión de contenedores de agua buscando larvas de *Aedes aegypti*, con la verificación de casos por prueba Elisa y mediante análisis estadístico confirman una asociación entre infección por dengue y casos auto diagnosticados. En su tesis doctoral García (50) toma muestras y realiza análisis estadístico para determinar si los patrones genéticos y competencial vectorial Denge-2 (capacidad de los mosquitos para adquirir, mantener y

transmitir el virus) de *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* ubicados en regiones norte y sur (divididos por el eje neovolcánico) han cambiado desde 2012. González et al. (51) definen un modelo en ecuaciones diferenciales para dos serotipos de dengue, consideran la población de humanos como: susceptibles, infectados latentes, infectados infecciosos, inmunidad temporal, susceptibles a uno de peno al otro serotipo, vacunados contra un serotipo, mientras que los mosquitos se consideran susceptibles e infecciosos, con análisis de estabilidad calculan el número básico de reproducción y simulan diferentes escenarios de vacunación (vacuna Dengvaxia).

Moreno et al. (52) con datos de 10 municipios en la región Olmeca México del periodo 1995-2005 ajustan un modelo binomial negativo para evaluar las asociaciones entre los cambios de la tasa de incidencia de dengue y variables climáticas y sociales. Concluyen que con dos meses de antelación se pueden pronosticar condiciones apropiadas para una epidemia. Yañez et al. (53) emplean modelos correlativos para nichos (hábitat), mediante análisis de componentes principales correlacionan datos de puntos geográficos habitados por *Aedes albopictus* lugares con índice de Vegetación de Diferencia Normalizada y condiciones climáticas (temperatura media) óptimas para los vectores incorporando a sus mapas superficies globales de humedad relativa y radiación solar. Báez et al. (54) definen un modelo SEIR_{si} con infección simultánea de dengue y Chikungunya transmitida por el vector *Aedes aegypti*, usando el método de la matriz de la siguiente generación obtienen el número básico de reproducción, comparan simulaciones numéricas de su modelo con datos de casos de dengue y Chikungunya en México.

Falcón et al. (55) realizan un estudio de cohorte y caso de control con 126 individuos en Axochiapan Morelos México, esto con el propósito de describir los patrones de movilidad humana en individuos recientemente infectados por dengue comparando con individuos no infectados que viven en un área endémica. Mediante geo localizadores portátiles obtienen datos que estadísticamente analizados les proporcionan información de distancias máximas lejos de casa así como tiempos máximos fuera de casa. Usando datos satelitales para la temperatura de la superficie del mar en la costa noroeste de Yucatán así como un análisis de regresión múltiple Laureano et al. (56) hallan correlaciones positivas para la incidencia del dengue y las variables: incidencias anteriores, temperatura mínima del aire, temperatura de la superficie del mar, humedad y precipitación.

Murillo et al. (57) realizan análisis estadístico con datos de casos comprobados de dengue en hospital de Colima y correlacionan la infección por dengue con tres marcadores clínicos: exantema, vómito persistente y fragilidad capilar. Serrano y Moreno (58) analizan datos de casos de dengue de 1995-2015 en Baja California Sur, obtienen la tasa de incidencia de dengue hemorrágico, los serotipos existentes así como los grupos de edades más afectados. Torres Briones (1) en su tesis de licenciatura usa sistemas de información geográfica y datos de casos en diferentes estados de la república mexicana para estimar el impacto económico directo del dengue por región epidemiológica, considera costos de casos fatales, no fatales ambulatorios y hospitalarios, así como proyección del número anual de casos de dengue. Alkhateeb et al. (59) realizan entre epidemiólogos, médicos y técnicos de

salud una entrevista para evaluar el desempeño del paquete de cómputo EWARS (sistema de alerta y respuesta temprana por su siglas en inglés) con miras a incluir mejoras, este programa caja negra usa datos geográficos, meteorológicos y bases de casos para pronosticar un posible brote.

Velázquez et al. (60) definen un modelo SIR_{si} sobre subdominios, consideran la movilidad y la densidad de los humanos con tiempos de permanencia en los diferentes subdominios calculan así índices de riesgo en poblaciones espacialmente estructuradas que pueden aplicarse a medidas de prevención y de control de la enfermedad. Pliego et al. (61) consideran un sistema SIR_{si} en dos regiones rural y urbana, en su modelo incorporan huevecillos de mosquito y su movimiento debido al transporte de llantas usadas, consideran la dinámica de la enfermedad para diferentes escenarios concluyen que el transporte no regulado de llantas usadas puede generar brotes en regiones libres de mosquitos. Sánchez et al. (62) consideran un sistema de 12 ecuaciones diferenciales (susceptibles e infectados humanos, susceptibles e infectados huevos, larvas, pupas y mosquitos adultos) incluyen en su modelo densidades de población humana, efectos de temperatura y precipitación. Su modelo predice una temperatura óptima para transmisión entre 28 y 30°C, también que aún si la densidad de mosquitos disminuye por una temperatura muy alta la transmisión de la enfermedad se mantiene debido a factores biológicos óptimos para el virus del dengue. Con una encuesta de sero prevalencia realizada a 1668 individuos en Yucatán Pavia et al. (63) obteniendo una sero prevalencia de 73.6%, mediante análisis de regresión muestran que la edad y ciudad de residencia están asociados con un mayor riesgo de contraer dengue.

Clasificación de los modelos y análisis matemáticos usados en la propagación del dengue

En la sección anterior mencionamos algunos de los modelos y análisis más importantes aplicados a la

propagación del dengue. En la tabla siguiente clasificamos estos modelos para el caso de: aquellos que solo presentan datos históricos y estimaciones empíricas, los que son análisis estadísticos, modelos teóricos en ecuaciones diferenciales, modelos deterministas ajustados a datos reales, simulaciones de situaciones hipotéticas y aquellos que presentan propuesta de medidas prevención y/o control.

Tabla 1: Clasificación de análisis y modelos matemáticos para la propagación del Dengue.

Presentan datos históricos, gráficas, mapas y estimaciones empíricas	Presentan Análisis estadístico	Presentan Modelo teórico Temporal determinístico (ecuaciones diferenciales)	Presentan Modelo determinista ajustado a datos históricos	Presentan Simulación de situaciones hipotéticas	Evalúan medidas de prevención y/o control
[1], [13], [14], [15], [36], [41], [59]	[9], [10], [11], [12], [21], [22], [25], [26], [28], [29], [31], [32], [33], [34], [37], [39], [42], [43], [46], [47], [49], [50], [52], [53], [55], [56], [57], [58]	[11], [17], [18], [19], [23], [24], [27], [30], [35], [38], [44], [45], [48], [51], [54], [60], [61], [62], [63]	[30], [38], [48], [54]	[11], [20], [31], [37], [40], [47]	[24], [29], [38], [44]

De la tabla podemos observar que: 12.2% solo presentan datos históricos y estimaciones empíricas, 50.8% se basan en análisis estadísticos, 31% son modelos teóricos temporales basados en ecuaciones diferenciales (solo el 16% de ellos buscan

ajustarse a datos reales), 10.5% realizan simulaciones de escenarios hipotéticos y 7% proponen medidas de prevención y/o control. Cabe resaltar que algunos trabajos satisfacen dos o más criterios a la vez.

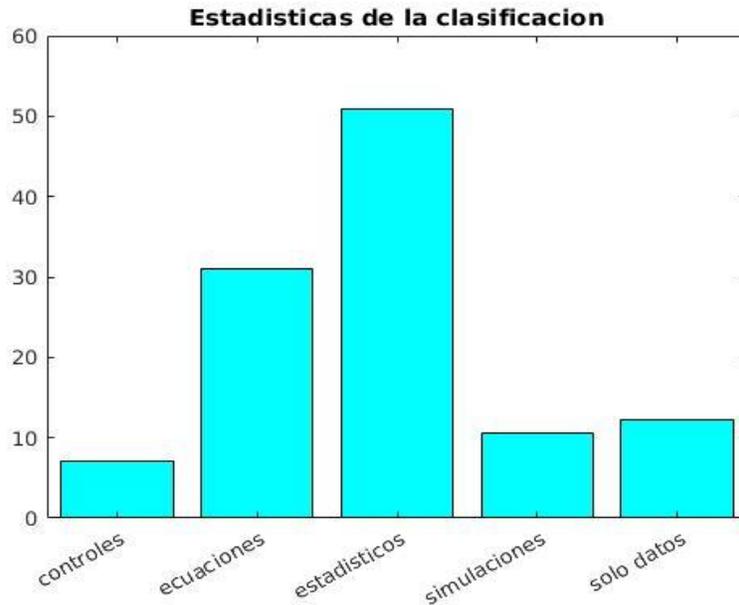


Figura 4 Porcentaje de uso de los modelos de propagación

Una observación importante acerca de los modelos temporales determinísticos (ecuaciones diferenciales) es que están basados en compartimentos (*S* susceptible, *E* expuesto, *I* infeccioso, *R* recuperado mayúsculas para humanos y minúsculas para mosquitos), el 50% de estos modelos temporales determinísticos es de tipo SIR_{si} (no considera las etapas latentes en humanos ni en mosquitos), 22% son de tipo SEIR_{si} (consideran la etapa latente en humanos pero no en mosquitos), 11% son tipo SI o SIR y no consideran la población de mosquitos, solo uno de los trabajos considera solamente la población de mosquitos pues están interesados en la dinámica de la población de mosquitos

estériles como medida de control. La tabla muestra también áreas de oportunidad para continuar el desarrollo de las investigaciones de la propagación del dengue tales como son: el ajuste de modelos determinísticos a datos históricos, simulación de situaciones hipotéticas y evaluación de medidas de prevención y/o control de vectores.

Mediante un conteo de frecuencias encontramos cuales son los autores mexicanos con más trabajos en la lucha contra el dengue. Siendo Esteva Peralta y Gómez Dantés los dos primeros que encabezan la lista con más trabajos en el tema.

Tabla 2: Artículos de Matemáticos/científicos extranjeros y mexicanos con trabajos en la lucha contra el dengue periodo 1992-2018

año	Publicaciones	Autores Extranjeros	Autores Mexicanos
1991	3	4	6
1992	1	1	4
1993	0	0	0
1994	0	0	0
1995	2	1	9
1996	0	0	0
1997	0	0	0
1998	1	0	2
1999	2	1	3
2000	0	0	0
2001	0	0	0
2002	0	0	0
2003	3	0	9
2004	0	0	0
2005	1	1	1
2006	1	0	2
2007	3	11	9
2008	0	0	0
2009	1	12	2
2010	1	5	1
2011	2	1	4
2012	4	9	17
2013	1	0	3
2014	3	5	5
2015	4	7	12
2016	5	6	17
2017	11	10	63
2018	6	14	24

Tabla 3: Matemáticos/científicos mexicanos con trabajos en la lucha contra el dengue periodo 1992-2018.

Autor	Artículos
Cifuentes García Enrique	2
Hernández Suárez Carlos Moisés	2
Legorreta Soberanis José	2
Mendoza Cano Oliver	2
Montesano Castellanos Raúl	2
Román Pérez Susana	2
Santos Luna René	2
Sepulveda Amor Jaime	2
Serrano Pinto Vania	2
Fraguela Collar Andrés	3
Manrique Saide Pablo	3
Danis Lozano Rogelio	4
Ramos Castañeda José	4
Vargas Jarillo Cristobal	4
Velasco Hernández Jorge X.	4
Velázquez Castro Jorge	4
Gómez Dantés Héctor	5
Esteva Peralta María de Lourdes	6

DISCUSIÓN

El análisis estadístico de encuestas serológicas ha sido la herramienta más usada por los matemáticos y expertos en epidemiología en México, las correlaciones han permitido obtener predictores de la transmisión del dengue: temperatura, temperatura de la superficie del mar, humedad relativa, evaporación,

precipitaciones generando condiciones apropiadas para la transmisión, identificación de lugares con altas densidades de larvas y mosquitos (áreas de alto riesgo), así como variables socio-económicas como: densidad de población, urbanización (contenedores de agua abiertos, calles sin drenaje, casas sin aire acondicionado, etc.), producto interno per cápita. Todos estos logros se han capitalizado en la creación de mapas de

incidencia, morbilidad, prevalencia de anticuerpos y de riesgo de contagio, mismos que con la ayuda de sistemas de información geográfica se van actualizando con los datos de nuevos brotes. Se ha logrado correlacionar el contagio del dengue hemorrágico con las infecciones secundarias (personas que fueron infectadas con un serotipo sufren una nueva infección con un serotipo diferente). Infección peri doméstica, casos auto diagnosticados y síntomas como fiebre, mialgias, artralgias, exantema, vómito persistente, fragilidad capilar y dolor abdominal han sido correlacionadas con la infección del dengue.

Por otra parte los modelos en ecuaciones diferenciales han permitido identificar la importancia de la movilidad de los humanos, así como el cálculo de la fuerza de la infección, el número de reproducción básico, índices de riesgo, estudio de brotes de dos serotipos de forma simultánea (inmunidad temporal cruzada con invasión y persistencia de uno u otro serotipo) y aún de dos enfermedades simultáneas (dengue y chikungunya) transmitidas por el mismo vector, estudio de implementación de medidas de prevención y control tales como: deschatarrización, aplicación de abate granulado para combatir la fase acuática del mosquito, reducción de contacto en las escuelas, vacunación y técnica de mosquitos estériles o contagiados con Wolbachia. La descripción espacio-temporal de la evolución de la infección no está del todo resuelta, en espacio tiempo la formulación determinista toma la forma de ecuaciones diferenciales parciales no lineales (bastante difíciles de resolver por la extensión territorial y resolución requerida), una opción que debiera explorarse más para abordar las descripciones espacio temporales son los autómatas celulares, donde los sistemas de

información geográfica y el cómputo en paralelo son herramientas primordiales para su implementación, Ortigoza (64) et al. revisan los modelos de autómatas celulares que se han implementado para simular la propagación de enfermedades transmitidas por mosquitos. Con métodos empíricos y de simulación se han estimado distribuciones globales de nichos o regiones abundantes en mosquitos, así costos socio económicos por carga económica de trabajadores debida a la pérdida de productividad e incrementos de gastos médicos, así como evaluar el efecto de diferentes políticas y decisiones tomadas por la secretaria de salud para prevenir y controlar los brotes de dengue.

Uno de los grandes retos de la matemática mexicana en su lucha contra el dengue es lograr la participación conjunta de matemáticos y expertos en epidemiología de las universidades e institutos de investigación en México, autoridades epidemiológicas sanitarias y del sector salud tanto de gobiernos estatales como federales. Si bien la Fundación Carlos Slim (FCS) puso en marcha un proyecto de investigación de vanguardia en alianza con la Fundación Bill & Melinda Gates, el Baylor College of Medicine y el Carter Center, para disminuir el rezago inmunológico y fortalecer la generación/producción de vacunas y recursos capaces de combatir enfermedades vinculadas a la pobreza, entre ellas la polio, el dengue, la oncocercosis y la enfermedad de Chagas; todavía falta mucho por hacer pues la incidencia de casos en México sigue creciendo.

Los controles biológicos del dengue tales como la técnica de machos estériles y mosquitos contagiados con Wolbachia (enfermedad propia de los

insectos que alarga el periodo de latencia del mosquito con lo cual disminuye el número de mosquitos infecciosos y con ello el número de humanos infectados) son al parecer hoy en día las medidas más populares, como lo evidencian los esfuerzos de países como China, Brasil y Australia.

Carrington et al. [65] muestran que mediante el uso de la sepa wMel el periodo de incubación extrínseco se alarga 6.5 días para el DENV-1 y 4 días para el DENV-4.

En México ya se han iniciado trabajos en esa dirección, en 2018 CONACyT publicó la convocatoria con la demanda específica: Desarrollo de estrategias genéticas para el control de la transmisión de enfermedades virales en México asociadas a Aedes. Entre los proyectos del CONACyT con los estados podemos citar: Desarrollo y evaluación en laboratorio, semi campo y campo de 2 modelos de Aedes aegypti transgénicos para reducir las poblaciones silvestres y bloquear la replicación del DENV en Chiapas, o la demanda específica “Establecimiento de un laboratorio para el control biológico del mosquito Aedes aegypti, vector del dengue chikungunya, Zika y fiebre amarilla en el estado de Yucatán” de la convocatoria 2017 FOMIX Yucatán.

Conclusiones

Esta revisión del estado del arte nos ha permitido conocer y clasificar los avances y logros de la matemática mexicana en su lucha contra el dengue. En diferentes áreas y con distintos enfoques se han obtenido logros significativos; el gran reto es ahora reunir a los expertos en matemáticas, epidemiólogos y autoridades

epidemiológicas y sanitarias de los niveles estatales y federales para construir un programa nacional robusto de alerta y vigilancia epidemiológica, con la implementación en código de un programa de cómputo que permita el monitoreo de todo el territorio nacional, que incorpore datos históricos de casos, ambientales y socio-económicos con la ayuda de los sistemas de información geográfica. Y de esta manera prevenir y proveer opciones para la toma de decisiones en el control de brotes. El análisis de frecuencias de los autores mexicanos que proveemos, puede servir como punto de partida para convocar a los expertos mexicanos y concretar un núcleo de investigación matemática enfocado a la lucha contra el dengue.

REFERENCIAS

1. Torres-Briones HA. Impacto económico del dengue en México por regiones epidemiológicas (tesis de licenciatura): Universidad Autónoma de San Luis Potosí; 2018.
2. Brauer F, Castillo-Chavez C, Mubayi A, Towers S. Some models for epidemics of vector-transmitted diseases. *Infectious disease modelling*. 2016; 1(1): p. 79 - 87.
3. Reiner R, Perkins A, Barker C, Niu T, Chaves L, Ellis A, et al. A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission. *Journal of The Royal Society Interface*. 2013; 10(81): p. 1970–2010.
4. Chen D. Modeling the Spread of Infectious Diseases: A Review chapter 2. En *Analyzing and modeling spatial and temporal dynamics of infectious diseases.*:

- John Wiley & Sons; 2014. p. 19 - 42.
5. Duan W, Fan Z, Zhang P, Guo G, Quio X. Mathematical and computational approaches to epidemic modeling: a comprehensive review. *Frontiers of Computer Science*. 2015; 9(5): p. 806 – 826.
 6. OPS. Caos reportados de dengue en las américas. [Online]; 2020. Disponible en: <http://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue/dengue-nacional/9-dengue-pais-anohtml>.
 7. Gómez-Dantés H, Montesano-Castellanos R, López-Moreno S, Tapia-Conyer R. El dengue en México: Situación epidemiológica reciente. *Gaceta médica de México*. 1995; 131(2): p. 237 - 240.
 8. CONAGUA. CONAGUA. [Online]; 2020. Disponible en: <https://smn.conagua.gob.mx/es/climatologia/temperaturas-y-lluvias/resumenes-mensuales-de-temperaturas-y-lluvias>.
 9. Koopman J, Prevots D, Vaca-Marin M, Gomez-Dantes H, Aquino MZ, Longini I, et al. Determinants and Predictors of Dengue Infection in Mexico. *American Journal of Epidemiology*. 1991; 133(11): p. 1168 - 1178.
 10. Farfán-Ale JA, Loroño-Pino MA. Incidencia de infección por virus dengue en niños de 8 a 14 años de edad radicados en las áreas urbana y rural del municipio de Mérida, Yucatán. *Boletín Médico Hospital Infantil Mexicano*. 1991; 48(11): p. 780 - 784.
 11. Prevots DR. The effect of human mobility on the geographic spread of dengue fever in Mexico (tesis doctoral): Michigan University; 1991.
 12. Herrera-Basto E, Prevots D, Zarate M, Silva J, Sepulveda-Amor J. First reported outbreak of classical dengue fever at 1,700 meters above sea level in Guerrero State, Mexico, June 1988. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1992; 46(6): p. 649 - 653.
 13. Gómez-Dantés H, Montesano-Castellanos R, López-Moreno S, Tapia R. El dengue en México. Situación epidemiológica reciente. *Gaceta médica de México*. 1995; 131(2): p. 237 - 240.
 14. Montesano R, Ruiz C. Vigilancia Epidemiológica del dengue en México. *Salud Pública de México*. 1995; 37(su1): p. 64 - 76.
 15. Narro J, Gómez H. El dengue en México un problema prioritario de salud pública. *Salud Pública de México*. 1995; 37(su1): p. 12 - 20.
 16. Newton E, Reiter P. A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 1992; 47(6): p. 709 - 720.
 17. Feng Z, Velasco J. Competitive exclusion in a vector-host model for dengue fever. *Journal of mathematical biology*. 1997; 35(5): p. 523 - 544.
 18. Esteva L, Vargas C. Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical Biosciences*. 1998; 150(2): p. 131 - 151.
 19. Esteva L, Vargas C. A model for dengue disease with variable human population. *Journal of*

- mathematical biology. 1999; 38(3): p. 220 - 240.
20. Ritchie J, Méndez J. Evaluating epidemic interventions policies with system thinking: A case study of dengue fever in Mexico. *The Journal of the System Dynamics Society*. 1999; 15(2): p. 119 - 138.
 21. Escoba J, Gómez H. Determinantes de la transmisión de dengue en Veracruz: un abordaje ecológico para su control. *Salud pública de México*. 2003; 45(1): p. 43 - 53.
 22. Espinoza F, Hernández C, Rendón R, Carrillo M, Flores J. Transmisión interepidémica del dengue en la ciudad de Colima México. *Salud pública de México*. 2003; 45(5): p. 365 - 370.
 23. Esteva L, Vargas C. Coexistence of different serotypes of dengue virus. *Journal of mathematical biology*. 2003; 46(1): p. 31 - 47.
 24. Esteva L, Yang H. Mathematical model to assess the control of *Aedes aegypti* mosquitos by the sterile technique. *Mathematical biosciences*. 2005; 198: p. 132 - 147.
 25. Chowell G, Sánchez F. Climate-based descriptive models of dengue fever: the 2002 epidemic in colima Mexico. *Journal of Environmental Health*. 2008; 68(10): p. 40 - 44.
 26. Brunkard J, López J, Ramirez J, Cifuentes E, Rothenberg S, Hunsperger E, et al. Dengue Fever seroprevalence and risk factors, Texas-Mexico border, 2004. *Emerging infectious diseases*. 2007; 13(10): p. 1477.
 27. Chowell G, Diaz-Duenas P, Miller J, Alcazar-Velazco A, Hyman J, Fenimore P, et al. Estimation of the reproduction number of dengue fever from spatial epidemic data. *Mathematical biosciences*. 2007; 208(2): p. 571 - 589.
 28. Brunkard J, Cifuentes E, Rothenberg S. Assessing the roles of temperature, precipitation, and ENSO y dengue re-emergence on the Texas-Mexico border region. *Salud publica de México*. 2008; 50(3): p. 227 - 234.
 29. Tun-Lin W, Lenhart A, Nam V, Rebollar-Téllez E, Morrison A, Barbazan P, et al. Reducing costs and operational constraints of dengue vector control by targeting productive breeding places: a multi-country non-inferiority cluster randomized trial. *Tropical Medicine & International Health*. 2009; 14(9): p. 1143 - 1153.
 30. Pinho S, Ferreira C, Esteva L, Barreto F, Morato-e-Silva V, Teixeira M. Modelling the dynamnics of dengue real epidemics. *Philosophical Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences*. 2010; 368(1933): p. 5679 - 5693.
 31. Machado-Machado EA. Assessing vulnerability to dengue fever in Mexico under global change (tesis doctoral) Worcester, Massachusetts: Clark University; 2011.
 32. Aldana O, Ortiz F, Munguía M, Gómez C. Estudio de brote epidemiológico de dengue en San Antonio el Grande Hidalgo. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología*. 2011; 31(3): p. 81 - 88.
 33. Lozano-Fuentes S, Hayden M, Welsh-Rodriguez C, Ochoa-Martinez C, Tapia-Santos B, Kobylinski K, et al. The dengue virus mosquito vector *Aedes*

- aegypti at high elevation in México. *irus mosquito vector Aedes aegypti at high elevation in Mexico. The American journal of tropical medicine and hygiene.* 2012; 87(5): p. 902 - 909.
34. Ruiz-Ramírez J, Hernández-Rodríguez G, González-Muñoz O. Cálculo de la magnitud final del dengue por medio del método de regresión. *Salud (i) ciencia (Impresa.* 2012; 19(6): p. 500 - 505.
35. Hawks-Gutierrez C. a mathematical model of dengue dynamics based on epidemiological data (tesis de maestría): Universidad de Sonora; 2014.
36. Torres I, Cortés D, Becker I. Dengue en México: análisis de dos décadas. *Gaceta Médica de México.* 2014; 150(2): p. 122 - 127.
37. Bouzid M, Colón-González F, Lung T, Lake I, Hunter P. Climate change and emergence of vector-borne disease in Europe: case study of dengue fever. *BMC public health.* 2014; 14(1): p. 181.
38. Cruz-Pacheco G, Esteva L, Vargas C. Vaccination strategies for SIR vector-transmitted diseases. *Bulletin of mathematical biology.* 2014; 76: p. 2073 - 2090.
39. Reyes-Castro PA. Dynamics of dengue transmission in the arid region of sonora (tesis doctoral): The University of Arizona; 2015.
40. Guevara-Souza M, Vallejo E. A computer simulation model of wolbachia invasion for disease vector population modification. *BMC Bioinformatics.* 2015; 16(1): p. 317.
41. Campbell L, Luther C, Moo-Llanes D, Ramsey J, Danis-Lozano R, Peterson A. Climate change influences on global distributions of dengue and chikungunya virus vectors. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences.* 2015; 370(1665): p. 1 - 9.
42. Martínez-Vega R, Danis-Lozano R, Diaz-Quijano F, Velasco-Hernandez J, Santos-Luna R, Roman-Perez S, et al. Peridomestic intection as a determining factor of dengue transmission. *PLoS neglected tropical diseases.* 2015; 9(12): p. 1 - 18.
43. Marcelino-Salvador I. Influencia de factores socio-ambientales en la incidencia de dengue: Un modelo para Baja California Sur y un modelo general para la república mexicana, (tesis de licenciatura) Pueblas: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2016.
44. Hernández-Suárez C, Mendoza-Cano O. Empirical evidence of the effect of school gathering on the dynamics of dengue epidemics. *Global health action.* 2016; 9: p. 1 - 7.
45. Falcon J, Martínez R, Kuri P, J JR, Adams B. Day to day population movement and the management of dengue epidemics. *Bulletin of mathematical biology.* 2016; 78: p. 2011 - 2033.
46. Alvarado-Castro V, Ramírez-Hernández E, Paredes-Solís S, Soberanis JL, Saldaña-Herrera V, Salas-Franco L, et al. Caracterización clínica del dengue y variables predictoras de gravedad en pacientes pediátricos en un hospital de segundo nivel en chilpancingo Guerrero, México: serie de casos. *Boletín médico del Hospital Infantil de México.* 2016; 73(4): p. 237 - 242.

47. Tiga D, Undurraga E, Ramos-Castañeda J, Martínez-Vega R, Tschampl C, Shepard D. Persistent symptoms of dengue: estimates of the incremental disease and economic burden in Mexico. *The American journal of tropical medicine and hygiene*. 2016; 94(5): p. 1085 - 1089.
48. Pliego-Pliego C. Análisis cualitativo y numérico de modelos matemáticos para el estudio de la interacción mosquito humano en dengue y su aplicación a la simulación, pronóstico y control de brotes (tesis doctoral) Puebla: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2017.
49. Nava-Aguilera E, Morales-Pérez A, Balazar-Martínez A, Rodríguez-Ramírez O, Jiménez-Alejo A, Flores-Moreno M, et al. Dengue occurrence relations and serology cross-sectional analysis of results from the Guerrero state, Mexico, baseline for a cluster-randomised controlled trial of community mobilisation for dengue prevention. *BMC Public health*. 2017; 17(1): p. 435.
50. García-Luna S. Mexican mosquitoes: overcoming barriers for dengue and zika virus infection (Doctoral dissertation) Fort Collins, Colorado: Colorado state University; 2017.
51. González N, Núñez M, Ramos J, Velasco J. Transmission dynamics of two dengue serotypes with vaccination. *Mathematical biosciences*. 2017; 287: p. 54 - 71.
52. Moreno-Banda G, Riojas H, Hurtado M, Danis R, Rothenberg S. Effects of climatic and social factors on dengue incidence in Mexican municipalities in the state of Veracruz. *Salud pública de México*. 2017; 59: p. 41 - 52.
53. Yañez-Arenas C, Rioja-Nieto R, Martín G, Dzul-Manzanilla F, Chiappa-Carrara X, Buenfil-Ávila A, et al. Characterizing environmental suitability of *Aedes albopictus*(Diptera:Culicidae) in Mexico based on regional and global niche models. *journal of medical entomology*. 2017; XX: p. 69 - 77.
54. Báez-Hernández N, Casas M, Danis R, Velasco J. A mathematical model for dengue and chikungunya in Mexico. *bioRxiv*. 2017;: p. 1 - 36.
55. Falcón-Lezama J, Santos-Luna R, Román-Pérez S, Martínez-Vega R, Herrera-Valdez M, Kuri-Morales A, et al. Analysis of spatial mobility in subjects from a dengue endemic urban location in Morelos state Mexico. *PloS one*. 2017; 12(2): p. 1 - 19.
56. Laureano-Rosario A, Garcia-Rejon J, Gomez-Carro S, Farfan-Ale J, Muller-Karger F. Modelling dengue fever risk in the state of Yucatan, Mexico using regional scale satellite-derived sea surface temperature. *Acta tropica*. 2017; 172: p. 50- 57.
57. Murillo-Zamora E, Medina-González A, Trujillo-Hernández B, Mendoza-Cano O, Guzmán-Esquível J, Higareda-Almaraz M, et al. Clinical markers, associated with acute laboratory-confirmed dengue infection: results of national epidemiological surveillance system. *Revista de Salud Pública*. 2017; 19(6): p. 744 - 748.
58. Serrano-Pinto V, Moreno M. Dengue hemorrhagic fever in the Northwest of Mexico: a two-decade

- analysis. Revista de investigación clínica. 2017; 69: p. 152 - 158.
59. Hussain-Alkhateeb L, Kroeger A, Olliaro P, Rocklöv J, Sewe M, Tejada G, et al. Early warning and response system (EWARS) for dengue outbreaks: recent advancements towards widespread applications in critical settings. PLoS one. 2018; 13(5): p. 1 - 14.
60. Velázquez-Castro J, Anzo-Hernández A, Bonilla-Capilla B, Soto-Bajo M, Fraguera-Collar A. Vector-borne disease risk indexes in spatially structured populations. PLoS neglected tropical diseases. 2018; 12(2): p. 1 - 18.
61. Pliego E, Velázquez-Castro J, Eichhorn M, Collar A. Increased efficiency in the second-hand tire trade provides opportunity for dengue control. Journal of theoretical biology. 2018; 437: p. 126 - 136.
62. Sánchez-González G, Condé R, Noguez R, López P. Prediction of dengue outbreaks in Mexico based on entomological, meteorological and demographic data. PLOS ONE. 2018; 13(8): p. 1-14.
63. Pavía-Ruz N, Rojas DP, Villanueva S, Granja P, Balam-May A, Longini IM, et al. Seroprevalence of dengue antibodies in three urban settings in Yucatan Mexico. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2018; 98(4): p. 1202 - 1208.
64. Ortigoza G, Brauer F, Lorandi A. Mosquito-borne diseases simulated by cellular automata: A review. International Journal of Mosquito Research. 2019; 6(6): p. 21 - 38.

