



## BOLETÍN EPIDEMIOLÓGICO SEMANAL

DIRECCIÓN NACIONAL DE EPIDEMIOLOGÍA  
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA

Dirección Postal: Inst. "Pedro Kourí". Apartado Postal 601 Marianao 13. La Habana, Cuba  
e.mail: [ciipk@ipk.sld.cu](mailto:ciipk@ipk.sld.cu)

[ISSN 1028-5083](#)

ACOGIDA A LA TARIFA DE IMPRESOS PERIÓDICOS INSCRIPTOS EN LA ADMI DE CORREOS No. 831 151 22 1

### Índice

#### Contribuciones de la modelación de enfermedades infecciosas en Cuba.

Parte I: Aplicación al análisis epidemiológico del dengue .....	265
Tablas:.....	271

### CONTRIBUCIONES DE LA MODELACIÓN DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS EN CUBA. PARTE I: APLICACIÓN AL ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO DEL DENGUE.

Sanchez L<sup>1</sup>, Vega B<sup>1</sup>, Sebrango C<sup>2</sup>, Carbonell N<sup>2</sup>, Cristo M<sup>2</sup>, Rodríguez C<sup>2</sup>, Pérez K<sup>1</sup>, Alfonso L<sup>1</sup>, Castro M<sup>1</sup>, Rodríguez-Roche R<sup>1</sup>, Marquetti MC<sup>1</sup>, Cruz C<sup>3</sup>, Rios L<sup>2</sup>, González D<sup>1</sup>, Castro O<sup>1</sup>, Toledo I<sup>1</sup>, Concepción D<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Instituto "Pedro Kourí", <sup>2</sup> Universidad de Sancti Spíritus "José Martí", <sup>3</sup> UPVLA de Sancti Spíritus

Entre los objetivos específicos de las proyecciones del Ministerio de Salud Pública de Cuba está el desarrollar con efectividad un trabajo dirigido a la disminución y control de los factores de riesgo más importantes que afectan la salud de la población. Se requiere de un perfeccionamiento del Sistema Nacional de Vigilancia con una marcada concepción analítica, predictiva, sistemática y gestora de información y conocimientos para facilitar el proceso de toma de decisiones para

la prevención de los daños y la promoción de la salud de nuestra población en el marco de las necesidades y estrategias de nuestro país. En el caso específico de la Epidemiología se aprecia en el mundo el uso de modelos matemáticos, análisis cartográficos dinámicos y el establecimiento de patrones de contacto de las poblaciones, lo que pone en evidencia que la toma de decisiones se vale de métodos científicos de avanzada, propios del enfoque de los sistemas complejos.

El objetivo del presente artículo es divulgar los avances del grupo multidisciplinario (matemáticos, epidemiólogos, geógrafos, microbiólogos, entomólogos, científicos sociales, clínicos e informáticos) y multicéntrico de investigación para la modelación de enfermedades infecciosas constituido en el año 2006 con sede en el Instituto Pedro Kourí. Este grupo tiene como misión contribuir a la excelencia de las investigaciones biomédicas en las instituciones involucradas y proveer a la red de Salud de instrumentos metodológicos para el análisis de pronóstico y evaluación de eventos de salud. Las investigaciones desarrolladas permiten describir y explicar fenómenos de interés relacionados con la expresión clínico-epidemiológica de enfermedades infecciosas tales como el dengue, la influenza, la tuberculosis y las infecciones de transmisión sexual. La aplicación de estos conocimientos muchas veces se ve limitada por la falta de información y comprensión de los principios básicos de la modelación matemática y de los programas computacionales que se utilizan. No obstante, los cursos de técnicas cuantitativas en la investigación

epidemiológica, aplicaciones de bs Sistemas de Información Geográfica (SIG) en la vigilancia y control del dengue y de modelación matemática de enfermedades infecciosas que se ofertan en el IPK, pueden contribuir a elevar las capacidades analíticas en nuestro Sistema Nacional de Salud y a extender la aplicación de los modelos desarrollados.

#### **Aplicación al análisis epidemiológico del dengue**

Las investigaciones internacionales enfocadas a producir modelos para el análisis epidemiológico del dengue y su aplicación en la salud pública se incrementan considerablemente a lo largo de los años (Figura 1). A pesar de la vasta experiencia acumulada durante siglos en el desarrollo de modelos de enfermedades infecciosas, el primer reporte de su aplicación en dengue data de 1992<sup>1,2</sup>. A partir de entonces, se han reportado más de 100 publicaciones en MEDLINE al respecto. Ellas abarcan desde modelos solo para estudiar la dinámica en poblaciones humanas, hasta la interacción hombre-vector y su compleja relación con factores sociales y ambientales.

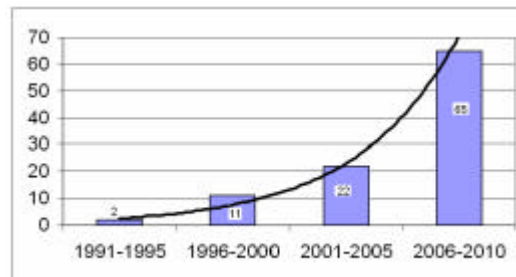


Figura 1. Distribución de las publicaciones sobre modelación del dengue en MEDLINE por quinquenio.

A pesar del desarrollo alcanzado en el estudio del dengue en Cuba y los avances logrados en su control, sólo en los últimos años, se ha observado un mayor uso de la modelación matemática en el tema. Los análisis epidemiológicos que de rutina se realizan

abarcan la estadística descriptiva y muchas veces no permiten integrar la información que se genera por los diferentes componentes para el control de esta enfermedad (control de vectores, control sanitario internacional y control ambiental).

Si bien las acciones desarrolladas para la prevención del dengue han permitido el rápido control de los brotes ocurridos en Cuba, es inobjetable que las acciones de control tempranas tendrían un impacto no sólo en la salud de la población sino desde el punto de vista económico.

En este sentido la modelación en dengue podría contribuir al perfeccionamiento de dichas estrategias de control. A continuación se presentan algunos resultados obtenidos por el grupo de modelación.

#### *Modelos longitudinales para la evaluación de intervenciones.*

Un elemento esencial para la toma de decisiones es la evaluación de la efectividad

de las acciones en la reducción de las poblaciones del mosquito.

El número de focos en el tiempo puede ser considerado como datos longitudinales, y modelarse con el uso de modelos semiparamétricos lineales mixtos (Figura 2). Estos modelos permiten tener en cuenta los efectos (fijos) que se producen por las intervenciones y efectos (aleatorios) atribuibles a la implementación de las acciones en diferentes áreas.

Modelar las diferencias de la infestación entre áreas, permite determinar los momentos en que estas son significativas y hacer inferencias sobre la efectividad de las acciones<sup>3,5</sup>.

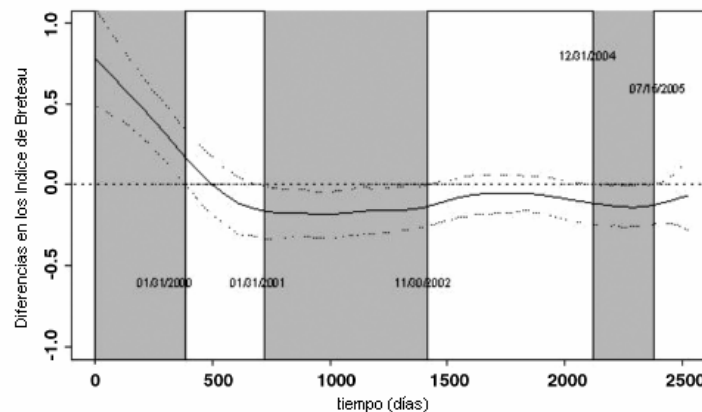


Figura 2. Modelo ajustado e intervalo de confianza del 95% de las diferencias en las densidades de *Ae. Aegypti* entre dos áreas de municipio Playa, La Habana 1999-2005.

#### *Modelos temporo-espaciales para el análisis de riesgo.*

Aún cuando las poblaciones de *Ae. aegypti* se mantengan bajas, se ha visto que es posible la diseminación del dengue. Determinar el riesgo de transmisión en diferentes condiciones ambientales y la probabilidad de la aparición de nuevos casos según las condiciones entomológicas de cada área, ha sido uno de los objetivos que se ha propuesto nuestro grupo. La implementación de SIG ha permitido el análisis integrado de la información de la vigilancia y determinar zonas con mayor vulnerabilidad<sup>6</sup>. La

aplicación de modelos espaciales permite estudiar la distribución del *Aedes*<sup>7</sup> así como la diseminación de la enfermedad, su relación con factores climáticos<sup>8</sup> e identificar “zonas calientes” de transmisión<sup>9</sup>. Por su parte, el ajuste de curvas **ROC** (Curva de las características operativas) facilita la identificación de valores del Índice de Breteau (IB: Número de depósitos positivos a *Aedes aegypti*/ Número de casas inspeccionadas x 100) a partir del cual, con una alta sensibilidad y especificidad (81% y 73% respectivamente), se detectan nuevos casos de dengue en un brote.

Estos estudios afianzan las ideas de que, ante la introducción de un caso de dengue importado, no basta enfocar las acciones en el radio de 100m del caso; sino que para tener impacto en el cese de la transmisión, deben establecerse radios de acción alrededor de las manzanas con IB mayor que 4 para todo el territorio afectado<sup>10,11</sup>. En etapas no epidémicas las acciones deben intensificarse

cada año en las áreas más vulnerables a la transmisión y de mayor persistencia del vector, antes de que comience los períodos de lluvia. A partir de la información que brinda el SIG y el análisis de costo de una radiobatida<sup>12</sup>, pueden planificarse mejor las acciones de control y automatizarse los cálculos de los costos de estas.

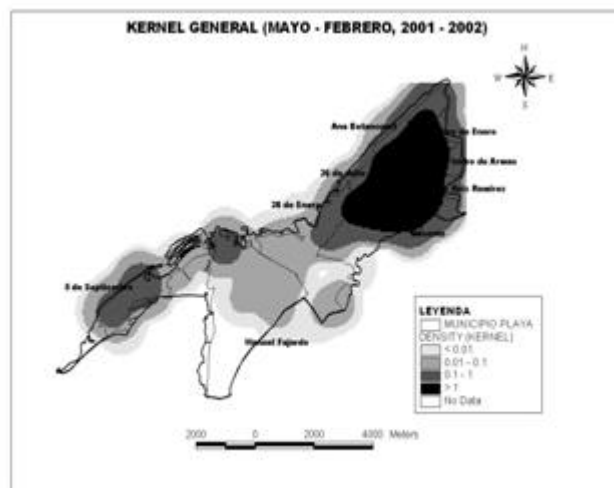


Figura 3. Distribución de las “Zonas calientes” de transmisión del dengue en el municipio Playa. La Habana 2001-2002.

*Modelos para la estimación de parámetros epidemiológicos.*

Una vez que se detectan casos de dengue, los modelos matemáticos pueden ser muy útiles en la estimación de parámetros epidemiológicos tales como el número reproductivo básico (R0), el acmé epidémico y el número total de casos de la epidemia. Con el inicio de la transmisión es posible determinar la cantidad de casos secundarios que se producen como promedio a partir de un caso introducido en una población enteramente susceptible, a este valor es al que se le ha denotado por R0 y es de gran importancia epidemiológica. Se ha probado que si R0 es menor que 1 la transmisión se extinguirá por sí misma, mientras que si R0 excede a 1 ocurrirá una epidemia. De esta forma, valores mayores de R0 implican

mayor transmisión. Para el brote ocurrido en Santiago de Cuba en 1997, se obtuvieron valores entre 1.11 y 1.83 por áreas de salud. Pudo mostrarse que las áreas que iniciaron transmisión al final del brote, después de ocurrida una simple mutación del virus, tuvieron mayores estimados de R0. Este resultado indica que el incremento de la severidad de la enfermedad a medida que las epidemias avanzan en el tiempo se relaciona con una mayor reproducción, por lo que es crucial el control del brote en estadíos muy tempranos<sup>13</sup>. Estudios realizados en Ciudad Habana durante el brote de 2001-2002 mostraron la utilidad de la estimación de este parámetro a nivel de área de salud y de municipio<sup>14,15</sup>. Se obtuvieron valores que oscilan entre 2,6 y 7,7 por área de salud y entre 1,18 y 3,85 por municipio y de 1,4.

El ajuste del modelo de Richard propuesto por Hsieh<sup>16,17</sup> a los datos permitió además estimar el acmé epidémico para las diferentes ondas que se sucedieron como consecuencia de las acciones de control o por el efecto en el retardo del inicio de la transmisión en algunas

áreas y municipios. El estudio mostró la utilidad de la aplicación de este modelo en tiempo real al lograrse una predicción temprana de la magnitud y duración de la epidemia, ya desde la semana 14<sup>18</sup>.

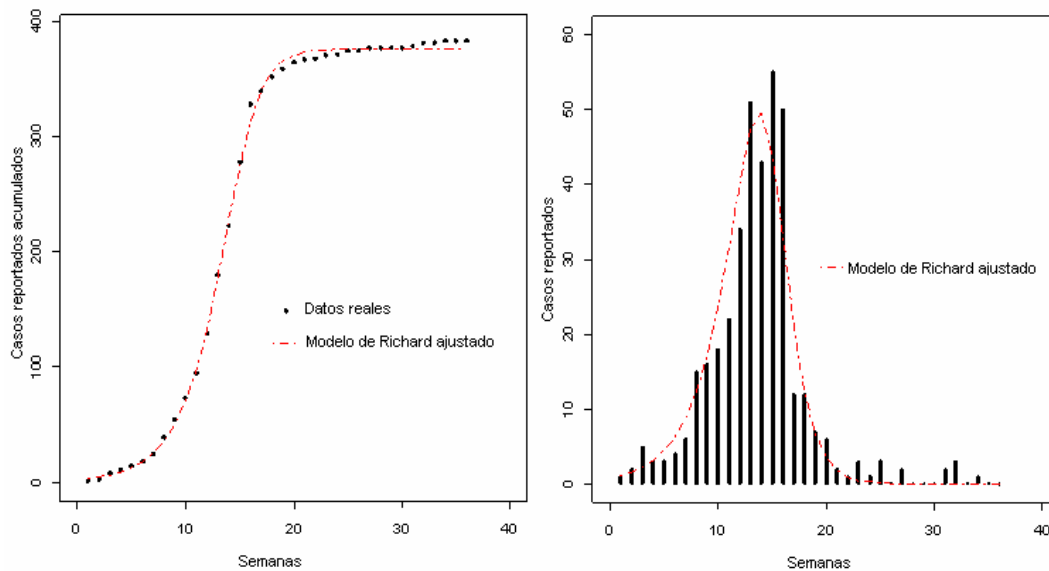


Figura 4. Modelo de Richard ajustado a los casos reportados en el área de salud “26 de Julio”, Municipio Playa, La Habana 2001-2002.

#### *Modelos de clasificación para el pronóstico temprano de la severidad del dengue.*

Se conoce que la inmunidad a alguno de los cuatro serotipos virales de dengue aumenta la probabilidad de desarrollar dengue severo frente a una nueva infección con un serotipo diferente al serotipo primoinfectante. La aplicación de modelos de clasificación basados en árboles permite la identificación de marcadores asociados a las formas severas. Estudios realizados de forma retrospectiva, con la información de los casos hospitalizados en el IPK durante el brote de 2001, evidenciaron la posibilidad de predecir de forma temprana, con una sensibilidad del 98% y un error global de 0.36, a partir de la información al tercer día de evolución de la fiebre, si un caso evolucionaría o no hacia formas severas<sup>19-21</sup>. El modelo se ajustó a

partir de variables clínicas y de laboratorio, siendo de gran importancia los valores del conteo de plaquetas y la hemoglobina. Estos modelos pueden ser útiles en la práctica clínica y en la elaboración de sistemas expertos<sup>22</sup>.

#### **Consideraciones finales**

Las contribuciones realizadas han permitido describir y explicar fenómenos de interés relacionados con la expresión clínico-epidemiológica del dengue en la población cubana. Después de cinco años de trabajo intenso se han fortalecido las capacidades del grupo que permiten dar continuidad al desarrollo y creación de modelos en dengue. Aunque se incorporado en la práctica epidemiológica algunos de los modelos, el principal reto sigue siendo su implementación sistemática en la red de salud.

**Referencias bibliográficas**

1. Nishiura H. Mathematical and statistical analyses of the spread of dengue. *Dengue bulletin* 2006;30:51-67.
2. Otero M, Barmak D, Dorso CO, Solari HG, Natiello MA. Modeling dengue outbreak. *Math Biosci* 2011;232:87-95.
3. Sanchez L, Maringwa J, Shkedy Z, Castro M, Carbonell N, Van der Stuyft P. Testing the effectiveness of dengue vector control interventions. *Internacional Journal of Infectious disease* 2010;14:430-431.
4. Sanchez L, Maringwa J, Shkedy Z, Castro M, Carbonell N, Van der Stuyft P. Testing the effectiveness of community based dengue vector control interventions. *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 2011 (en prensa).
5. Carbonell N, Sanchez L, Castro M, Sebrango C. Estimación bayesiana de modelos semiparamétricos mixtos para la evaluación de la efectividad de intervenciones en el control de aedes aegypti. II evento internacional la matemática, la informática y la física en el siglo XXI (FIMAT XXI) [CD-ROM]. MC29; 2011.
6. Perez TT, Iñiguez L, Sanchez L, Remond R. Spatial Vulnerability to Dengue: An Application of the Geographic Information Systems in Playa Municipality, City of Havana. *Medicc Review* 2005;7:7-16.
7. Valdés V, Marquetti MC, Pérez K, Gonzalez R, Sánchez L. Distribución espacial de los sitios de cría de Aedes albopictus (Diptera: Culicidae) en Boyeros, Ciudad de la Habana, Cuba. *Revista Biomédica* 2009;20:72-80.
8. Cruz C, Sebrango C, Cristo M, Pina C, Marquetti MC; Sánchez L. Comportamiento estacional y temporal de *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) en Sancti Spiritus, 1999-2007. *Rev Cubana Med Trop* 2010;62:1-10.
9. Perez K, Sanchez L, Iñiguez L, Castro M, Alfonso L, Van der Stuyft P. An incidence hotspot, associated with ecological factors, during a dengue outbreak in Havana City. *Tropical Medicine and International Health* 2011 (publicación de resumen, en prensa)
10. Sanchez L, Vanlerberghe V, Alfonso L, Marquetti MC, Guzman MG, Bisset J, Van der Stuyft P. *Aedes aegypti* Larval Indexes and Risk for Dengue Epidemics. *Emerg Inf Dis* 2006;12:800-806.
11. Sanchez L, Cortinas J, Pelaez O, Gutierrez H, Concepción D, Van der Stuyft P. Breteau index threshold levels indicating risk for dengue transmission in areas with low *Aedes* infestacion. *Tropical Medicine & internacional Health* 2010;15:173-175.
12. Hernández D. Procedimiento para la determinación del costo de una radiobatida en la Unidad Provincial de Vigilancia y Lucha Antivectorial de Sancti-Spíritus [tesis licenciatura en contabilidad]. Universidad de Sancti Spiritus, 2011.
13. Rodríguez-Roche R, Sanchez L, Burgher Y, Rosario D, Alvarez M, Kouri G, Halstead SB, Gould EA, Guzmán MG. Virus role during intraepidemic increase in dengue disease severity. *Vector Borne and Zoonotic diseases* 2011;11:675-81.

14. Sebrango C. Estimación de parámetros de transmisión para el brote epidémico de Dengue en Ciudad Habana en el período 2001-2002 [*tesis de maestría en bioestadística*]. La Habana: Universidad de la Habana; 2010.
15. Sanchez L, Sebrango C, Abad Y, Pelaez O, Shkedy Z, Van der Stuyft P. Reproduction number, turning point, and total number of cases during a dengue outbreak in Playa Municipality, Havana City. *Tropical Medicine and International Health* 2011 (publicación de resumen, en prensa).
16. Hsieh YH, Cheng YS. Real-time forecast of multi-wave epidemic outbreaks. *Emerging Infectious Diseases* 2006;12:122–127.
17. Hsieh YH, Ma S. Intervention measures, turning point, and reproduction number for dengue, Singapore, 2005. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2009;80,66–71.
18. Sebrango C, Sanchez L, Van der Stuyft P, Shkedy Z. Turning points, reproduction number, and impact of intervention for Havana City 2001-2002 multi-wave dengue outbreak. Proceeding of the EPIDEMICS<sup>3</sup> - 3rd International Conference on Infectious Disease Dynamics,0217;2011.
19. Vega V. Aplicación de métodos estadísticos basados en árboles de decisión a la clasificación temprana de dengue severo [*tesis de maestría en bioestadística*]. La Habana: Universidad de la Habana; 2010.
20. Vega V, Sánchez L, Cortinas J, Castro O, Castro M, González D. Clasificación de Dengue hemorrágico utilizando árboles de decisión en la fase temprana de la enfermedad. *Revista Cubana de Medicina Tropical* 2011. (en prensa)
21. Vega V, Sánchez L, Cortiñas J, Castro O, González D, Castro M. Aplicación de métodos de agregación a la clasificación temprana de dengue severo. II evento internacional la matemática, la informática y la física en el siglo XXI (FIMAT XXI) [CD-ROM]. MC29; 2011.
22. Martín M. Sistema Experto para la clasificación temprana de Dengue Severo en el Instituto Pedro Kourí (IPK) de Ciudad de La Habana. [*tesis de ingeniería en informática*] Universidad de Sancti Spiritus, 2010.

**Cuba, Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) Seleccionadas.  
Número de casos en la semana y acumulados hasta: 27/08/11**

ENFERMEDADES	EN LA SEMANA		ACUMULADOS		TASAS	
	2010	2011	2010	2011	2010	2011*
<b>FIEBRE TIFOIDEA</b>	-	-	-	1	-	-**
<b>SHIGELLOSIS</b>	12	20	257	512	4.36	8.69
<b>D. AMEBIANA AGUDA</b>	-	1	19	112	0.30	1.78
<b>TUBERCULOSIS</b>	12	13	465	481	6.69	6.93
<b>LEPRA</b>	2	4	152	154	2.09	2.12
<b>TOSFERINA</b>	-	-	-	-	-	-**
<b>ENF. DIARREICAS AGUDAS</b>	16745	12554	543527	450148	6717.41	5565.19
<b>M. MENINGOCÓCCICA.</b>	-	-	4	6	0.10	0.15
<b>MENINGOCOCCEMIA</b>	-	-	2	2	0.05	0.05
<b>TÉTANOS</b>	-	-	1	1	0.01	0.01
<b>MENINGITIS VIRAL</b>	64	42	922	1228	13.89	18.51
<b>MENINGITIS BACTERIANA</b>	6	8	149	217	2.38	3.46
<b>VARICELA</b>	66	123	29411	28063	288.22	275.10
<b>SARAMPIÓN</b>	-	-	-	-	-	-**
<b>RUBÉOLA</b>	-	-	-	-	-	-**
<b>HEPATITIS VIRAL</b>	21	17	836	622	11.21	8.35
<b>PAROTIDITIS</b>	-	-	-	-	0.01	0.01**
<b>PALUDISMO IMPORTADO</b>	-	1	3	5	0.04	0.07
<b>LEPTOSPIROSIS</b>	-	13	47	80	1.29	2.20
<b>SÍFILIS</b>	21	27	895	1117	13.01	16.24
<b>BLENORRAGIA</b>	78	90	2825	3356	37.50	44.57
<b>INFECC. RESP. AGUDAS</b>	98408	136982	3744646	3642947	53312.53	51881.88

**Fuente :** EDO PARTE TELEFONICO SUJETO A MODIFICACIONES.

\*TASA ANUAL ESPERADA, AJUSTADA SEGÚN EL AÑO ANTERIOR.\*\* LA TASA ESPERADA COINCIDE CON LA DEL AÑO ANTERIOR.

LA TASA ACUMULADA DEL AÑO ANTERIOR SE CALCULA EN BASE ANUAL.

**Comité Editor**

<b>DIRECTOR:</b> Dr. Manuel E. Díaz González.	<b>JEFES DE INFORMACION:</b>
<b>EDITOR:</b> DrC. Denis Verdaserquera Corcho.	
<b>PROCESAMIENTO ESTADÍSTICO:</b> Téc. Irene Toledo Rodríguez	<b>Dra. Belkys Galindo Santana (Epidemiología) Dra. Angela Gala González (Epidemiología)</b>

Teléfono; (53-7) 2020625 y 2020652 Fax: (53-7) 2046051 y (53-7) 2020633

Internet://www.ipk.sld.cu