

Estimación de parámetros de transmisión para un brote epidémico de Dengue en Ciudad de La Habana

Carlos Rafael Sebrango Rodríguez¹ / Lizet Sánchez Valdez²
/ Ziv Shkedy³ / Néstor Carbonell Rivero⁴

RESUMEN. Después de casi 20 años sin actividad de Dengue en Ciudad de La Habana en junio del 2001 ocurrió un brote con 12889 casos. El objetivo de esta investigación es estimar parámetros de transmisión de este brote epidémico para comprender la transmisión de la enfermedad y estudiar el impacto de las medidas de control. Se estimó R_0 a partir de la fase inicial de crecimiento exponencial y posteriormente se ajustó un modelo de Richards multifase para determinar los puntos de retorno del brote. La estimación de R_0 fue (IC 95 %: 1.401-1.405). El modelo de Richards de tres ondas fue el de mejor ajuste. El primer punto de retorno se estima entre el 14 y 20 de octubre, una semana después de intensificarse las acciones de control en toda la provincia. El segundo punto de retorno ocurrió entre el 4 y 10 de noviembre, al iniciarse la búsqueda casa a casa de casos febriles. El tercer punto de retorno ocurrió entre el 2 y 8 de diciembre. El cuarto punto de retorno fue entre el 30 de diciembre y 5 de enero del 2002, quizás debido al retraso del brote en el municipio Habana Vieja. El quinto punto de retorno ocurrió entre el 13 y 19 de enero, coincidiendo con el comienzo de la campaña intensiva, permitiendo la eliminación del brote en marzo del 2002. Los métodos implementados mostraron utilidad tanto para alertar sobre la posibilidad de la epidemia en fases tempranas como para evaluar las medidas de control.

INTRODUCCIÓN

El Dengue se reconoce como el principal problema de salud en las regiones tropicales y subtropicales. Actualmente es endémica, con brotes epidémicos en América, el sudeste de Asia y el Pacífico. Se estima que la incidencia global es de 50-100 millones de casos anualmente, de los cuales hasta 500 000 son casos severos y 19 000 mueren.

Después de 16 años sin transmisión, en 1997 se detectó en Santiago de Cuba un brote producido por Dengue 2. Fueron confirmados 3 012 casos, de los cuales 205 se clasificaron como FHD y 12 fallecieron. En el año 2000, en Ciudad de La Habana se reportó un brote de 138 casos confirmados asociados a los serotipos 3 y 4 que

fue rápidamente controlado (Sánchez 2006). En Junio del 2001 una nueva epidemia azotó al país, confirmándose 12 889 nuevos casos, de ellos 78 fueron de FHD y 3 fallecieron (Pelaez 2004).

Dentro de los parámetros de transmisión de la infección, quizás los más importantes sean el número reproductivo básico (R_0), el punto de retorno o acmé de la epidemia y el número máximo de casos o tamaño de la epidemia, aunque también se refieren el tiempo de generación y el tiempo de duplicación. El número reproductivo básico (R_0) es definido como el número promedio de infecciones causadas por un individuo infeccioso cuando éste es introducido en una población de susceptibles e intenta capturar la capacidad reproductiva de la enfermedad o su transmisibilidad. Sus raíces se deben a trabajos de Alfred Lotka, Ronald Ross y otros, pero su primera aplicación moderna fue por George-

¹ Universidad de Sancti Spiritus, Cuba, sebrango@suss.co.cu

² lsanchez@ipk.sld.cu

³ ziv.shkedy@uhasselt.be

⁴ nestor@suss.co.cu

Mac Donald en 1952, quien construyó modelos poblacionales de la propagación de la malaria. Este es un concepto clave en la epidemiología y más importante aún, a menudo sirve como parámetro de umbral que predice si una infección se propagará (Hefferman *et al.* 2005). Cuando $R_0 < 1$ la infección desaparecerá en un corto período de tiempo. Pero cuando $R_0 > 1$ la infección será capaz de propagarse en la población. Altos valores de R_0 pueden indicar la posibilidad de una epidemia transcendental. Para una enfermedad causada por un vector, R_0 puede ser entendido como el número de personas que serían infectadas a partir de una sola persona inicialmente infectada por un mosquito (Marques *et al.* 1994, Lopez *et al.* 2002, Massad *et al.* 2010).

El punto de retorno, definido como el punto en el tiempo en el cual la razón de acumulación cambia de crecimiento a decrecimiento, o viceversa, puede ser determinado con precisión fácilmente encontrando el punto de inflexión de la curva epidémica de casos acumulados, el momento en el cual la trayectoria comienza a descender. Esta medida tiene una obvia importancia epidemiológica, indicando el inicio (momento de aceleración después de la desaceleración) o el fin (momento de desaceleración después de la aceleración) de una onda de infecciones (Hsieh 2009). Cuando hay más de una onda epidémica existen dos tipos de puntos de retorno, el primero que indica el fin del crecimiento exponencial inicial y el otro donde la razón de crecimiento del número de casos acumulados comienza a incrementarse nuevamente, significando el inicio de una nueva onda (Hsieh 2006). El punto de retorno nos permite estudiar el impacto de las medidas de intervención.

A pesar de la vasta literatura internacional que refiere modelos de Dengue no aparecen trabajos que analicen los brotes ocurridos en Cuba. Sin embargo, el control del Dengue constituye una prioridad para nuestro Sistema Nacional de Salud. Cuba es uno de los pocos países que logra controlar la transmisión, evitando que el país se convierta en endémico. Contar con metodologías para la estimación del número reproductivo básico en fases iniciales de transmisión puede alertar a las autoridades del riesgo de ocurrencia de epidemias. Adicionalmente el contar con modelos que se ajusten a los datos del reporte de casos puede permitir evaluar el impacto de

las intervenciones de control y determinar las más efectivas al más corto plazo.

Esta investigación tiene como objetivo estimar parámetros de transmisión para el brote epidémico de Dengue ocurrido en Ciudad de La Habana en el período 2001-2002 para comprender la transmisión de la enfermedad y estudiar el impacto de las medidas de intervención y control. Para ello se estima el R_0 a partir de la fase inicial de crecimiento exponencial y también se ajusta un modelo de Richards multifase a las notificaciones semanales de casos de dengue para determinar con precisión los puntos de retorno del brote, que permiten estudiar el impacto de las medidas de control.

DESARROLLO

Estimación de R_0 a partir de la fase inicial de crecimiento

Posiblemente la forma más fácil de estimar R_0 es a partir de la fase inicial de un brote y fue debido a Anderson y May (1991), quienes propusieron estimar el tiempo de duplicación t_d , y utilizar la siguiente fórmula

$$R_0 = \frac{\ln 2}{(\mu + \gamma)t_d} + 1$$

donde μ es la razón de mortalidad natural de la población y γ es la razón de recuperación de la infección. Marques *et al.* (1994) propusieron asumir una razón de crecimiento exponencial para la fase inicial del brote (e^Λ), y dedujeron una relación entre el número reproductivo básico y la razón de crecimiento exponencial Λ ,

$$R_0 = 1 + \frac{\Lambda}{\mu + \gamma}$$

En esta investigación se utilizó esto como primer método para estimar R_0 .

El primer paso es delimitar que va a considerarse como fase inicial de crecimiento exponencial, para estimar la fuerza de infección. Una forma intuitiva sería ajustar el número de casos acumulados por una función exponencial pero este tiene una deficiencia. Frecuentemente al comienzo de una epidemia hay una fase de bajo nivel de transmisión que hace difícil determinar donde termina la fase exponencial. Si en cambio

el número medio de nuevos casos por unidad de tiempo (semanas) es graficado contra el número acumulado de casos, la fase de crecimiento exponencial del número de casos acumulados se evidencia por el crecimiento lineal de esta curva. La cuestión fundamental es determinar cuando esta fase exponencial termina. Utilizando esta fase inicial podemos estimar la fuerza de la infección Λ a través de modelos no lineales mixtos considerando la distribución de Poisson.

Modelo de Richards multifases

Para calcular la estimación del R_0 y el punto de retorno con datos de los casos reportados semanalmente, se utilizará el modelo de Richard propuesto antes para ajustar el crecimiento de dos brotes epidémicos ocurridos en Singapur y en Taiwán (Hsieh and Ma 2009, Hsieh and Chen 2009). El modelo de Richard considera solo el tamaño de la población infectada acumulada. La premisa básica de este modelo es que la curva de incidencia de una sola onda de infecciones consiste de un solo pico de alta incidencia, resultando en una curva epidémica en forma de S y un solo punto de retorno del brote. En 1959, Richards propuso el siguiente modelo para estudiar el crecimiento de poblaciones biológicas:

$$I'(t) = rI(t) \left[1 - \left(\frac{I}{N_T} \right)^a \right]$$

La solución explícita del modelo de Richards está dada por:

$$I(t) = N_T \left[1 + e^{-r(t-t_m)} \right]^{-\frac{1}{a}}$$

Donde $I(t)$ es el número de casos acumulados en el tiempo t (en semanas), N_T es el número de casos máximos sobre una onda simple de la epidemia, r es la razón de crecimiento intrínseca per cápita de la población infectada y a es el exponente de la desviación para la curva epidémica en forma de S para $I(t)$. El parámetro t_m está relacionado con el punto de retorno t_i de la epidemia por la fórmula,

$$t_m = t_i + \frac{(\ln a)}{r}$$

donde \ln denota la función logaritmo natural.

Cuando hay más de una onda de infecciones se propone una variación en el modelo de Richard (Hsieh & Cheng 2006), el cual hace una distinción entre los dos tipos de puntos de retorno. Además el punto de inflexión de la curva inicial, hay un segundo tipo de punto de retorno en la curva epidémica multi-onda donde la razón de crecimiento del número de casos acumulados comienza a aumentar de nuevo, significando el inicio de una nueva onda. Las diferentes ondas son distinguidas por los puntos de retorno (o puntos de inflexión), denotando la aceleración o después de una desaceleración al final de cada segmento en forma de S, los cuales son también mínimos locales de la correspondiente curva de incidencia. Para un brote epidémico de n fases, los $n - 1$ mínimos locales separan las n fases.

El procedimiento del modelo de Richard multi-ondas requiere de los siguientes 5 pasos:

1. Ajustar el modelo de Richard a los casos acumulados en días sucesivos usando rutinas mínimo-cuadrados estándar. Para brotes de una fase la estimación del parámetro t_i , punto de retorno, convergerá cuando la trayectoria se acerca al número de casos máximo a través del curso de la epidemia.
2. Si el parámetro estimado t_i permanece convergente siempre que se detecta un caso nuevo, el brote tiene solo una fase. Sin embargo, si la estimación comienza a divergir desde el valor convergente anterior, uno sabe que el punto de retorno denota el comienzo de una segunda fase.
3. Ubicar el punto de retorno, t_{min} , que separa dos fases de la epidemia.
4. Ajustar el modelo Richard nuevamente a la curva de casos acumulados, pero comenzando desde $t_{min} + 1$, es decir una semana después de comenzar la segunda fase. El parámetro estimado t_i convergerá de nuevo cuando la curva se acerca al número de casos máximo para la segunda fase.
5. Repetir los pasos 2-4 en las epidemias de más fases hasta que finalice el brote.

Para las estimaciones de estos dos parámetros epidemiológicos importante se utilizarán los softwares SAS y R.

RESULTADOS

Estimación de R_0 a partir de la fase inicial de crecimiento

Para determinar cuando termina la fase inicial de crecimiento exponencial graficamos el número de casos declarados semanalmente contra el número de casos acumulados para el brote de Dengue. La elipse indica la parte lineal del gráfico correspondiente al crecimiento exponencial inicial de la epidemia lo que coincide con un período de tiempo de 18 semanas (Fig. 1).

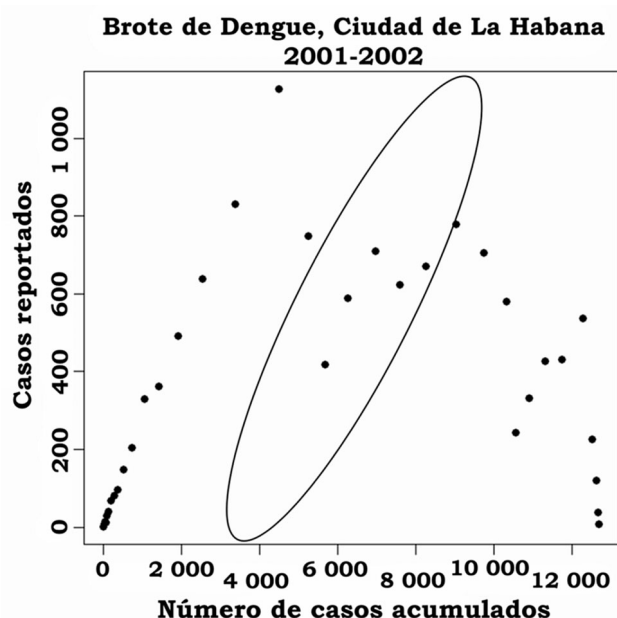


Fig. 1 Casos reportados de Dengue contra casos acumulados semanales. Ciudad de La Habana 2001-2002.

Tomando en cuenta las observaciones del crecimiento exponencial inicial del brote estimamos la fuerza de la infección y R_0 . Los resultados de las estimaciones se muestran en la tabla 1.

Estimaciones de los parámetros para el modelo de Richards de tres fases

Ajustando los datos del número de casos acumulados por el procedimiento del modelo de Richards multifases descrito anteriormente, fueron obtenidos las estimaciones de los parámetros de las tres ondas (Tabla 2), con la correspondiente curva epidémica teórica (Figura 2). La tabla 2 da los resultados de estimación para el punto de retorno, la razón de crecimiento r y el número máximo de casos (o el número de casos acumulados) K para cada onda del brote, donde K es también la estimación del número de casos acumulados al final de cada onda. Note que los verdaderos números de casos acumulados para la segunda y tercera onda fueron 10 562 y 12 679 respectivamente, los cuales están dentro de los intervalos de confianza al 95 % para las estimaciones de K de cada una de estas dos ondas.

En la figura 4 se observa el ajuste por el modelo de Richards de tres fases de la curva epidémica de los casos nuevos y casos acumulados por semana en cada una de las tres ondas.

Tabla 1 Estimación de R_0 con intervalo de confianza del 95 % a partir de la fase inicial de crecimiento

Método de estimación	Período de tiempo	Λ (IC 95 %)	R_0 (IC 95 %)
Fase de crecimiento inicial	1-18	0.403(0.401-0.405)	1.403 (1.401-1.405)

Tabla 2 Resultados de las estimaciones de los parámetros del modelo de Richards multifases para la primera onda durante las semanas 1-20, para la segunda onda durante las semanas 21-28 y para la tercera onda durante las semanas 29-36. Note que el número máximo de casos es redondeado al entero superior.

Período de tiempo (Semanas)	Punto de retorno (95 % CI)	Razón de crecimiento (95 % CI)	Número máximo de casos (95 % CI)	AIC
1-20 (Primera onda)	17.47 (17.07;17.87)	0.59 (0.39;0.80)	7000 (5963;8037)	
21-28 (Segunda onda)	24.28 (21.67;26.67)	0.86 (0*;2.67)	11001 (9144;12858)	411.4
29-36 (Tercera onda)	30.11 (26.27;33.96)	1.34 (0*;3.61)	12718 (12499;12937)	

*Max(0, cota inferior).

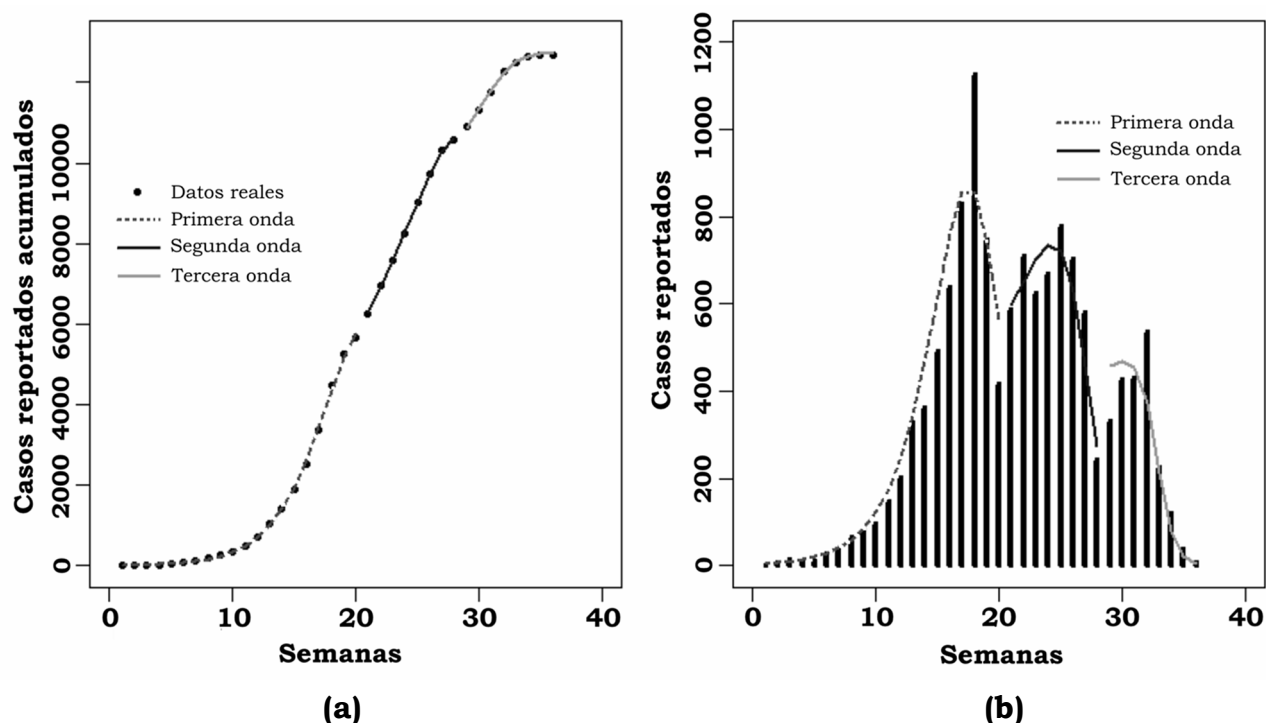


Fig. 2 Casos confirmados de Dengue por semana de inicio de los síntomas y ajuste del modelo de Richard para tres ondas. Ciudad de La Habana 2001-2002. a) Incidencia acumulada b) Incidencia.

IMPACTO DE LAS MEDIDAS DE CONTROL DEL DENGUE

Para estudiar el impacto de las medidas de control estableceremos una correspondencia entre el modelo teórico de mejor ajuste, el modelo de Richards de tres ondas, y las medidas de intervención y control implementadas. Como parte de la prevención del Dengue, las entidades sanitarias de la provincia Ciudad de La Habana realizaban acciones de vigilancia de esta entidad y de control de *Aedes aegypti*, vector de esta enfermedad. A través de la vigilancia serológica se detecta el primer caso en la semana epidemiológica 25 del año 2001, primera semana de nuestro estudio. A pesar de los cambios en la vigilancia, la intensificación de las acciones de control del mosquito alrededor de los casos reportados y la política de aislamiento de los casos sospechosos de Dengue en Hospitales, no es hasta la semana 17 (entre el 14 y 20 de octubre) que se obtiene el primer punto de retorno (descenso del reporte de casos), lo cual es una semana después de ampliarse e intensificarse las acciones de control del vector en todos los municipios de la provincia. El segundo punto de retorno ocurrió entre el 4 y 10 de noviembre, al

iniciarse la búsqueda casa a casa de casos febriles. El tercer punto de retorno ocurrió entre el 2 y 8 de diciembre. En la semana 28 (entre el 30 de diciembre y 5 de enero del 2002) cambia la política de hospitalización, los pacientes sospechosos de Dengue son tratados en la casa y visitados diariamente por los médicos de familia. Este cambio en la política de aislamiento de los casos de Dengue hace que se incremente la posibilidad de contacto hombre enfermo-mosquito-hombre susceptible, aumentando posiblemente la transmisión y con esto el reporte de casos, aunque este nuevo aumento se puede haber debido al retraso del brote en algunos municipios principalmente en Habana Vieja. Por último, en la semana 31 (entre el 13 y 19 de enero), quinto punto de retorno del modelo de Richard de tres ondas, comienza la campaña intensiva, que revierte nuevamente el reporte ascendente de casos, permitiendo la eliminación del brote en marzo del 2002.

CONCLUSIONES

- La estimación R_0 a partir de la fase inicial de crecimiento exponencial (IC 95 %: 1.401-1.405) y permite alertar temprana-

mente a las autoridades de salud de la ocurrencia de un brote cuando se obtienen valores R_0 superiores a 1.

- El modelo de Richards multifases resultó el más adecuado para modelar el comportamiento de la curva epidémica del brote en estudio.
- El modelo de tres ondas resultó el de mejores resultados y permitió describir el efecto de las medidas de control implementadas.
- Aunque el análisis fue realizado de forma retrospectiva, el modelo de Richards multifases puede ser utilizado para el análisis en tiempo real de futuros brotes.

BIBLIOGRAFÍA

- Burattini MN, Chen M, Chow A et al. (2008). Modelling the control strategies against dengue in Singapore. *Epidemiology and Infection* 136, 309-319.
- Favier C, Degallier N, Rosa-Freitas MG. et al (2006). Early determination of the reproductive number for vector-borne diseases: the case of dengue in Brazil. *Tropical Medicine and International Health*. Volumen II No 3, pp. 332-340.
- González D, Castro O, Rodríguez F, Portela D, Garcés M, Martínez A et al. (2008). Descripción de la fiebre hemorrágica del dengue, serotipo 3, Ciudad de la Habana, 2001-2002. *Rev Cubana Med Trop*;60(1).
- Guzmán M.G., Peláez O., Kourí G et al.(2006). Caracterización final y lecciones de la epidemia de dengue 3 en Cuba, 2001-2002. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health* 19(4).
- Heffernan JM, Smith RJ & Wahl LM (2005). Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of Royal Society Interface* 2, 281-293.
- Hsieh YH & Chen CWS (2009). Turning points, reproduction number, and impact of climatological events for multi-wave dengue outbreaks. *Tropical Medicine and International Health*, volume 14 no 6 pp 628-638.
- Hsieh YH & Cheng YS (2006) Real-time forecast of multi-wave epidemic outbreaks. *Emerging Infectious Diseases* 12, 122-127.
- Hsieh YH & Ma S (2009) Intervention measures, turning point, and reproduction number for dengue, Singapore, 2005. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 80, 66-71.
- Hsieh YH (2008) Richards model: a simple procedure for real-time prediction of outbreak severity. To appear in "Proceedings of Workshop of China-Canada Joint Program on Modeling of Infectious Diseases", Xian, China, 2006". World Scientific, Singapore.
- Marques CA, Forattini OP & Massad E (1994). The basic reproduction number for dengue fever in Sao Paulo state, Brazil: 1990-1991 epidemic. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 88, 58-59.
- Martínez E. (2004). Dengue y Dengue Hemorrágico. Ciudad de La Habana : CDS ediciones digitales.
- Massad E.,F.A.B.Coutinho (2010). Estimation of R_0 from the initial phase of an outbreak of a vector-borne infection. *Tropical Medicine and International Health*. Volumen I5 No I, pp. 120-126.
- Peláez O, Guzman MG, Kouri G et al. (2004). Dengue 3 epidemic, Havana, 2001. *Emerg Infect Dis*. 10:719-722.
- Sánchez L, Vanlerberghe V, Alfonso L, Marquetti MC, Guzman MG, Bisset J, Van der Stuyft P (2006). *Aedes aegypti* larval indices identify neighbourhood high risk for Dengue epidemics. *Emerg Inf Disease*; 12:800-806.

ABSTRACT. After almost 20 years without dengue activity, in June 2001, dengue transmission was detected in Havana, Cuba; 12889 cases were reported. The objective of this research is to estimate the R_0 and turning points for the outbreak to describe the impact of control interventions. Firstly, we estimated R_0 from the initial growth phase and later a multi-phase Richards's model was fitted to weekly cumulative dengue data to pinpoint the turning points of the outbreak. The R_0 estimation was $R_0 = 1.4030$ (IC 95 %: 1.401-1.405). A three waves Richards's model was the best fit. The first turning point occurred among October 14 and 20, 2001, one week after to be intensified the vector control actions in all municipalities of Havana City. The second turning point was estimated between November 4 and 10, 2001, when started a house by house survey for febrile cases. The third turning point occurred among December 2 and 8, 2001, when the number of cases began to diminish again. The fourth turning point was among December 30, 2001 and January 5, 2002; it was maybe due to the delay of outbreak in the municipality of "Habana Vieja". The fifth turning point occurred among the 13 and 19 January, coinciding with the launch of the intensive campaign that reverts the report of cases again, allowing the elimination of the outbreak in March 2002. The implemented methods showed utility for alerting about the possibility of the epidemic in early phases and to study the impact of the intervention and control measures.