LUIS VARGAS

CALCULOS
MATEMATICOS EN
LA EPIDEMIOLOGIA
DE ALGUNAS
ENFERMEDADES
TRANSMITIDAS
POR ARTROPODOS

EL ESTUDIO de los modelos epidemiológicos desde sus orígenes y desarrollo hasta su declinación o eliminación puede ser más fácilmente comprendido si se recurre al razonamiento matemático. Si el análisis *a posteriori* de una epidemia o las predicciones no se ajustan razonablemente a lo observado es que al realizar el cálculo matemático no se consideraron o se ponderaron insatisfactoriamente, uno o varios factores importantes. Este método, además, ya señala metas de investigación que indebidamente pueden haberse despreciado o factores nuevos que deben buscarse y ponderarse.

En el presente trabajo se pone a la malaria como ejemplo porque en la persistencia de endemias o de brotes epidémicos deben estudiarse aisladamente y en sus interrelaciones, factores muy complejos. Además, su epidemiología es de las más estudiadas y más importantes.

Por otra parte, sólo la aplicación repetida del modelo matemático puede dar seguridad de que no resultó satisfactorio sólo por casualidad.

Si en N número de individuos susceptibles se distribuyen por azar un número limitado de dosis infectantes D, en ciertas ocasiones que dependen del tamaño de N y de D, habrá individuos que no reciban dosis alguna, otros recibirán 1, 2, 3, 4 ó más dosis. Si suponemos que los que reciben una dosis infecciosa o tóxica, enferman banignamente y que la gravedad aumenta cuando los individuos reciben dosis acumuladas, veamos cuales son las probabilidades de distribución de la gravedad.

Si por ejemplo, cuando por la distribución de Poisson, de fórmula

$$P_x = \frac{e^{-\lambda} \lambda^x}{x!}$$

tenemos que X dosis infectantes se distribuyeron por azar entre 100 individuos susceptibles.

P_x = Por ciento de individuos que reciben dosis infectantes.

X = Número de dosis recibidas.

e = Base de los logaritmos neperianos = 2.72.

λ = Np , o sea el producto del número de dosis por la probabilidad de cada individuo de adquirir la dosis. Así tenemos la siguiente distribución. (Tabla 1).

Debemos considerar que la adquisición de una dosis es un evento independiente y que el mismo individuo puede adquirir una o más dosis. Si E_1 = la probabilidad de adquirir una infección y E_2 = la probabilidad de que se adquiriera una segunda infección, en la que también se reparten 200 dosis en 100 individuos, la probabilidad de que ambas infecciones concurren en el mismo individuo es

$$P_r(E_1E_2) = P_r(E_1) P_r(E_2) = \frac{27}{87} \frac{27}{87} = \frac{81}{841}$$

Según la tabla 1, la probabilidad de enfermar es de $\frac{87}{100} = 0.87$. En las 87 infecciones 27 son debidas a una sola dosis. Si suponemos que la dosis produce una enfermedad benigna, 31% de las infecciones serán benignas. Si las dosis 5 y 6 que reciben los susceptibles son mortales, entonces la letalidad será de $\frac{4}{87} + \frac{1}{87} = \frac{5}{87}$ o sea de un 5.7 por ciento.

Si después de numerosas capturas de hembras de *Anopheles* picando a cebos humanos se llegase a determinar que durante la época de transmisión, un hombre recibía en 24 horas un promedio de 10 piquetes y si, además, la época de transmisión de malaria comprende de mayo a octubre inclusive o sean 180 días, durante todo ese tiempo recibiría un promedio de 1,800 piquetes. Si por disecciones de las hembras de *Anopheles* se encuentra que llevan esporozoítos en las glándulas salivales 4 de cada 1,000 ejemplares, cada individuo recibiría cerca de 7 piquetes infectantes durante la época de transmisión. Este número aproximado debería corregirse porque no todos los piquetes infectantes producen infecciones, porque durante el tiempo que viven las hembras infectadas pueden producir otra u otras infecciones en individuos diferentes y porque algunos piquetes infectantes pudiesen prácticamente es-

tar tan próximos en tiempo y su desarrollo ser tal que pudiesen ser considerados como uno solo. También podría suceder que las recaídas de una infección coincidieran con el desarrollo de una reinfección y que se considerara la misma infección por la imposibilidad de distinguir una serie cíclica de la otra, si por ejemplo solamente se trata de una especie de plasmodio. Un factor que también altera considerablemente los cálculos es la duración de toda la enfermedad, considerado desde el ataque primario, hasta el último de la última recaída. Si todos los individuos desarrollaran en promedio 7 infecciones de malaria en 6 meses, la epidemicidad sera muy alta si no intervinieran ya para entonces y después de repetirse el mismo fenómeno, el factor limitante que es la inmunidad, la extinción espontánea de la infección y el uso de antipalúdicos. Los cálculos numéricos en la epidemiología de la malaria, por todos los diversos factores de difícil cuantificación, hacen que no se presten ni a generalizar ni a aceptar aun cuando se trate de una sola especie de plasmodio.

Los datos numéricos anteriores, imaginarios pero posibles, pueden usarse, sin embargo, para períodos cortos. Supóngase que se trata de calcular el riesgo de contraer malaria durante el período de transmisión. Si éste recibe en promedio 10 piquetes durante 10 días, recibirá 100 piquetes de los cuales hay 4 infectantes en 1,000. La probabilidad de contraer malaria, si los factores que consideramos fueran precisos y decisivos serían:

$$P = \frac{4 \times 100}{1,000} = 0.4$$

o sea que para alcanzar la probabilidad de lograr un caso de malaria debería haber una exposición de por lo menos 30 días.

$$P = \frac{4 \times 300}{1,000} = 1.2$$

Cuando N es igual o mayor que 30 el promedio se aproxima mucho al de una distribución normal.

En el caso que consideramos, la media es igual a P y la desviación estándar es:

$$P = \sqrt{\frac{p \cdot q}{N}} \quad P = \sqrt{\frac{(0.4) \cdot (0.6)}{N}} = \sqrt{\frac{0.24}{N}} = \sqrt{\frac{0.024}{N}}$$

$$= 0.155$$

Las descripciones de las variaciones epidémicas que ocurren durante un largo período, difícilmente se ajustan en la práctica a los datos básicos tan importantes de MacDonald y de otros investigadores. Especialmente en muy pequeñas comunidades rurales, con gran porcentaje de trabajadores temporales y de otro tipo de migraciones donde todo cambia en el curso de unas pocas semanas, incluyendo viviendas, densidad de anofelinos, porcentaje de Anopheles multíparas, longevidad de las hembras e irritabilidad.

Las cifras que se han estado elaborando corresponden muy de cerca a las que pueden observarse en muchos lugares maláricos, pero tienen el grave inconveniente de que estadísticamente son pequeñas y que están sujetas por eso mismo a variaciones considerables. El tamaño pequeño de las cifras es característica principal de lo que se observa en lugares donde los trabajos de control o de erradicación de la malaria vienen operando satisfactoriamente.

Si en el caso que estamos considerando se lograra reunir un número grande de observaciones de casos autóctonos de malaria que se presentaran por primera vez después de una residencia de treinta días y se supiera además que es de 10 la media de piquetes que un individuo recibe durante las 24 horas, se podría calcular el promedio de los por cientos de *Anopheles* con esporozoítos infectantes haciendo una inversión de los cálculos arriba mencionados. Esto sería el método clínico, diferente del método de las disecciones. Así tendríamos:

$$300 X = 1.20 \quad X = \frac{1.2}{300} = 0.004$$

En las campañas de erradicación ya muy avanzadas siempre se hace, o se debería hacer, la investigación del tiempo de residencia en el lugar de cada caso de malaria para determinar si es caso autóctono, de transmisión local, y si es ataque primario. Generalmente es fácil de

obtener el dato de piquetes que se reciben en 24 horas. Con esto se podría calcular provisionalmente el por ciento de *Anopheles* infecciosos, dato que ya no se busca por la dificultad que representa el gran número de disecciones hechas por personal muy diestro con equipo no muy fácil de conseguir en el campo.

Si en esos períodos relativamente cortos, cuando los cálculos son menos inseguros, se supone que un hombre recibe en las 24 horas un promedio de 10 piquetes, que el ciclo gonotrófico, de piquete a piquete, es de 3 días y las facilidades y características de la antropofilia fueran del 40 por ciento, la población anofelina sería igual a $10 \times 3 \times 2.5 = 75$ anofelinos por hombre día o sea que si se considerara una localidad con 500 habitantes, la población anofelínica activa, sólo de hembras, sería de $500 \times 75 = 37,500$.

Se designa como antropofilia la tendencia que tienen los artrópodos de alimentarse con sangre humana. La sangre que se extrae de los artrópodos se analiza por métodos serológicos muy conocidos y practicados en número considerable por diversos laboratorios, siendo el más activo el Instituto Lister, al que por recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud se envían todas las muestras.

Si en una localidad se estudiasen los hábitos alimenticios de una especie de *Anopheles* y en cierto tiempo se encontrara que por el método del marcado, la población de hembras es P y que de éstas el número a corresponde a la antropofilia, este número debe estar formado por la suma de homocigóticos aa con la de heterocigóticos az , en donde z corresponde al carácter zoófilo, si a es el carácter dominante.

Si el porcentaje de antropofilia fuese de 50, el 25 por ciento o sea la cuarta parte de la población total sería homocigótica aa , la cuarta heterocigótica az y la mitad, o sea el 50 por ciento sería homocigótica zz . Si el carácter de a fuera dominante, entonces los homocigóticos aa más los heterocigóticos az darían un 75 por ciento de la población total P antropófila y un 25 por ciento o sea $P/4$ de zoófilos puros.

Como los caracteres a o z pueden ser recesivos o dominantes y sólo se considera esta situación de dominancia, los términos son intercambiables y así se ha constituido la tabla 2.

Un serio inconveniente para los cálculos es que los caracteres antropófilo y zoófilo no son absolutos, y si un ejemplar hembra de *Anopheles* no puede escoger fácil y libremente al animal al que pica de ordinario, casi siempre, en lugar de morir por inanición pica a otro ani-

mal. La antropofilia depende de la abundancia de ganado, de hombres, de caracteres de la vivienda, insecticidas domésticos, etc., y puede variar según distintas localidades y épocas, en la misma especie.

Según la tabla 2, las hembras de *Anopheles* pudiesen escoger libremente al hombre o al animal que van a picar, por ejemplo un porcentaje de 64 podría indicar la presencia, en el lugar, de dos cepas diferentes: una con valor de antropofilia baja, de 20 y otra alta de 80. La aplicación de insecticidas residuales, tipo DDT, al interior de las viviendas, lógicamente no podrían eliminar de la población total de anofeles sino solamente aquellos que habitualmente entran a las casas para alimentarse o sean los antropófilos. Si los insecticidas son letales para las hembras que reposan en las paredes o si por la irritación que les produce el tóxico son expulsados de estos refugios y tienen que exponerse a la adversidad del medio exterior, entonces puede no sólo observarse una gran disminución de los piquetes que sufría el hombre, si no que aún puede lograrse la eliminación de la cepa antropófila. Esto puede sorprender a primera vista, pues contrasta con una abundancia de ejemplares anofelinos en establos, cuevas y otros refugios, pero en realidad la población que persiste está formada por ejemplares zoófilos. Cuando no se sospechaba que podrían existir cepas *a* y *z* se suponía que el insecticida intradomiciliario había expulsado a los anofelinos de las casas y que estos insectos habían cambiado de hábitos de vida, en realidad lo que sucedía es que la cepa zoófila reemplazó a la antropófila.

Un fenómeno que sí puede ocurrir es que los ejemplares no irritables mueran porque tienen en las casas un contacto prolongado con el insecticida y que en cambio los hiperirritables escapan de las casas y que así se esté favoreciendo una selección genética de ciertos anofeles antropófilos.

En una encuesta entomológica se estudió la distribución de piquetes que habían recibido 400 cebos humanos expuestos a piquetes de tres especies de *Anopheles* durante una serie de noches. En este caso particular, un cebo es un individuo expuesto durante la noche. Un mismo individuo puede repetir como cebo varias noches.

Anopheles	No. capturado	Anopheles	No. capturado
q = <i>quadrimaculatus</i>	363	<i>quadrimaculatus</i> y <i>albimanus</i>	131
a = <i>albimanus</i>	155	<i>quadrimaculatus</i> y <i>crucians</i>	60
c = <i>crucians</i>	84	<i>albimanus</i> y <i>crucians</i>	35

TABLA 1

Distribución por azar de 200 dosis infectantes en 100 individuos, que producen 87 infecciones.

Número de dosis	1	2	3	4	5	6
Individuos	27	27	18	9	4	1
Por ciento de Individuos	31	31	23	10	5	1

Si desea calcular *a*) el número de los individuos que fueron picados por las tres especies; *b*) los que fueron picados por *quadrимaculatus* pero no por *crucians*; *c*) los que fueron picados por *albimanus* pero no por *quadrимaculatus*; *d*) los que fueron picados por *crucians* pero no por *albimanus*; *e*) los que fueron picados por *quadrимaculatus* o *crucians* pero no por *albimanus*; y *f*) los que fueron picados por *quadrимaculatus* pero no por *albimanus* o *crucians*, podemos usar las fórmulas siguientes:

$q + a + c =$ Número de los que fueron picados por una sola especie o por combinación de las especies.

$$q + a + c = q + a + c - (q a) - (q c) - (a c) + (q a c).$$

$$400 = 362 + 155 + 84 - 131 - 60 - 35 + (q a c).$$

$(q a c) = 25$, o sea que la probabilidad empírica es de $25/400 = 1/16$.

Para resolver el problema se usa el diagrama de Euler que muestra el número de piquetes recibidos por cada combinación.

Si 25 son los individuos picados por las tres especies y los que pican *quadrимaculatus* y *albimanus* son 131, los que no pican *crucians* serán $131 - 25 = 106$. Los que son picados por $(q c)$ pero no por *a* serán $60 - 25 = 35$. Los que son picados por $(a c)$ pero no por *q* serán $35 - 25 = 10$.

b) picados por *quadrимaculatus* pero no por *crucians*: $196 + 106 = 302$

c) picados por *albimanus* pero no por *quadrимaculatus*: $10 + 14 = 24$

a) picados por *crucians* pero no por *albimanus*: $35 + 14 = 49$

Tabla 2. Por ciento de los homocigóticos recesivos cuando se cruzan los caracteres aa y z z.

Términos del binomio	Por ciento del homocigótico recesivo			Términos del binomio	Por ciento del homocigótico recesivo		
	a	o	z		a	o	z
(5 + 95) ²	90			(30 + 70) ²	49		
(10 + 90) ²	81			(35 + 65) ²	42		
(15 + 85) ²	72			(40 + 60) ²	36		
(20 + 80) ²	64			(45 + 55) ²	30		
(25 + 75) ²	56			(50 + 50) ²	25		

e) picados por *quadrinaculatus* o *crucians* pero no por *albimanus*:
 $196 + 35 + 14 = 245$

f) Picados por *quadrinaculatus* pero no por *albimanus* o *crucians*:
 196.

Si alguno de los 400 individuos hubiese desarrollado una infección por plasmodios o de otra naturaleza, después del plazo de incubación correspondiente, es posible que se pudiese singularizar al transmisor y fijar otros caracteres de la transmisión si se conservaran los registros de cada individuo expuesto.

También es posible que señale las variaciones relativas entre las especies, inclusive la sustitución de una especie por otra, comparando lo observado en épocas y lugares diferentes u observando el resultado de medidas de ataque.

RESUMEN

El enfoque matemático es indispensable para entender, aún en los aspectos más elementales, la epidemiología de enfermedades transmitidas por artrópodos. Se presentan ejemplos de la aplicación de las leyes de probabilidad para explicar niveles de incidencia que se observan en el campo.

SUMMARY

The mathematical approach is unavoidable to understand even the most elemental aspects of epidemiology of diseases transmitted by arthropods. The use of the laws of probability are illustrated to explain levels of incidence observed in nature.