

# Modelos matemáticos sobre mosquitos y de las enfermedades transmitidas por ellos

Hernán G. Solari<sup>1</sup>  
Sylvia Fischer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Física, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad de Buenos Aires e Instituto de Física de Buenos Aires - CONICET, Universidad de Buenos Aires. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

<sup>2</sup>Grupo de Estudio de Mosquitos, Instituto de Ecología, Genética y Evolución de Buenos Aires y Departamento de Ecología, Genética y Evolución - CONICET, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

hgsolari@gmail.com  
sylvia@ege.fcen.uba.ar

“El entendimiento es la facultad de pensar el objeto de la intuición sensible. El entendimiento no puede sentir y los sentidos no pueden pensar, sólo cuando se unen pueden producir el conocimiento”  
**Immanuel Kant** (Kant, 2003)

La utilización de modelos matemáticos en investigaciones epidemiológicas de enfermedades transmitidas por mosquitos, como la malaria, tiene más de cien años de historia. Estos modelos forman parte de un capítulo de la matemática aplicada conocido como "epidemiología matemática". Recién en los últimos treinta años se comenzaron a realizar

modelos del ciclo de vida de algunos mosquitos y, al integrarlos a modelos epidemiológicos, conformar modelos eco-epidemiológicos. Sin embargo, en estos avances la descripción de los mosquitos, sus poblaciones y el ambiente en términos matemáticos no estuvo integrada al desarrollo del conocimiento de estos insectos, sino que se planteaba como una explotación (un epítome) del conocimiento producido por los métodos de observación y experimentación históricos de la biología. Recién en los últimos diez años se ha comenzado a integrar los modelos en el proceso de producción del conocimiento. Este proceso de integración requiere de un cambio en la forma de conocer, es decir, una epistemología distinta de la habitual, la epistemología de los sistemas complejos.

En este capítulo abordamos esta nueva propuesta que en lo fundamental se ha desarrollado en nuestro país. Discutimos primero el cambio epistemológico y clasificamos a los modelos existentes desde ésta y otras perspectivas, para luego pasar revista a las contribuciones de investigadores radicados en Argentina tanto a la epidemiología matemática de enfermedades transmitidas por mosquitos como a la eco-epidemiología y el enfoque de sistemas complejos. Abordamos también la visión muy difundida de considerar a los modelos matemáticos como herramientas para realizar predicciones señalando tanto las posibilidades como los peligros de este posicionamiento. Finalmente indicamos algunas direcciones futuras de investigación.

## Los modelos matemáticos: ¿qué son y para qué sirven?

Si pretendemos explicar el lugar que ocupan los modelos en la ciencia tendremos que tener previamente un conocimiento claro de cómo funciona la ciencia. Por conocimiento claro, se quiere decir una toma de consciencia más allá de los hábitos que nos son suficientes para la práctica de las disciplinas (nótese la doble connotación de disciplina: arte,

facultad o ciencia y observancia de las leyes o instituto). Puesto que se encuentra muy difundido en nuestras instituciones, comenzaremos con la crítica del empirismo extremo para luego discutir la propuesta kantiana y como la entendemos. En el empirismo extremo no hay modelos matemáticos.

## Crítica del empirismo extremo

El empirismo extremo imagina un conocer sin teorías, ni modelos, ni sujetos, un conocimiento puramente objetivo. Podríamos llamarlo empirismo vulgar, toda vez que siendo el conocimiento una relación entre el sujeto, es decir las representaciones internas y propias de las personas, y el objeto, en definitiva las señales que provienen del mundo sensible y nos llegan por los sentidos, no cabe pensar un conocimiento sin sus dos elementos en relación: sujeto y objeto.

Bajo el nombre de método científico (Fig. 1) se nos presenta un modelo de construcción de conocimiento progresivo y carente de crítica (análisis de los fundamentos), que toma la forma de un ciclo que a su vez sugiere un motor en el que se suceden: formulación de una pregunta, investigación de los antecedentes, construcción de una “hipótesis”, puesta a prueba experimental de la “hipótesis”, análisis de resultado, conclusión y publicación. Si se pone a prueba una hipótesis o una tesis es materia de discusión.

Este esquema no da cuenta de la forma en que se construye la conjetura, es decir, de cómo se conciben los experimentos, ni de las consecuencias del fracaso de los mismos, ni de la construcción del conocimiento, tampoco provee otra forma de genera-

lizar (extrapolar/interpolarse) lo observado que la analogía. El conocimiento así obtenido es mera experiencia e intuición.

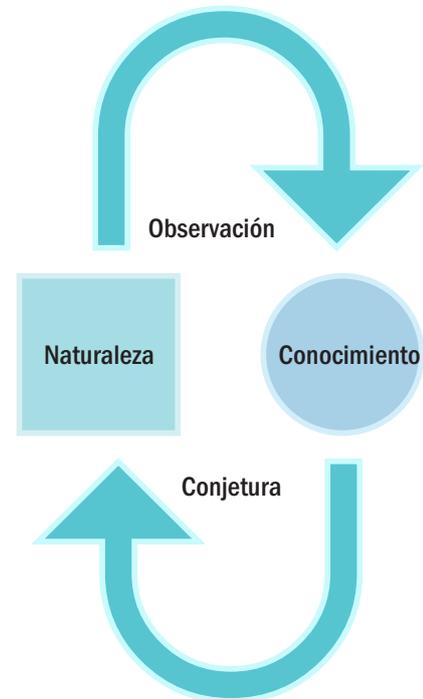


Figura 1: Esquema del “Método Científico”.

## Razón Kantiana y epistemología genética

Mientras los experimentos están ligados a la “abstracción empírica” tenemos también la “abstracción reflexiva”, en este segundo elemento se asientan los modelos. Piaget y García (1989) nos explican como la ciencia parece seguir los mismos pasos que la construcción del conocimiento en el niño, un proceso caracterizado por sucesivas reestructuraciones del mismo (acción que denominan “rebasamiento”), cada una de las cuales abarca más y por tanto es más abstracta. La nueva conceptualización no reemplaza a la vieja sino que en ella se da cuenta de la anterior como una forma particular de la nueva forma de entender. De tal manera, la vieja conceptualización se ve ahora como un reflejo de la nueva y probablemente por esta razón, Piaget y García llaman a este proceso “reflejamiento”. En la palabra de los citados autores “una reflexión que reconstruye y reorganiza, ampliándolo, lo que fue transferido por reflejamiento. En primer lugar el reflejamiento constituye una puesta en correspondencia, y el mecanismo así puesto en marcha conduce, en el nivel superior, a nuevas correspondencias” (Piaget y García, 1989).

El saber que nos asegura la experiencia está conformado por dos fases, en la primera recibimos

noticias del mundo sensible, por ejemplo realizando mediciones, en la segunda despojamos a la observación de sus circunstancias de tiempo, lugar y otras que intuitivamente consideramos particularidades de los casos observados extendiendo las relaciones observadas a otras situaciones por analogía. Pero el conocimiento es más que eso, este es entendimiento, inteligencia, razón natural. Definición que está en un todo de acuerdo con la exposición de Kant dada en el siglo XVIII (Kant, 2003). Es esta interacción de la razón del sujeto con lo sensible proveniente de la naturaleza lo que crea el conocimiento. Piaget y García (1989) nos enseñan que este proceso se realiza en sucesivas reestructuraciones, cada una de las cuales eleva el nivel de abstracción subsumiendo la comprensión previa como un caso particular del nuevo nivel de comprensión. Cada nivel de conocimiento (Fig. 2) implica una traducción de lo observable en un lenguaje que puede ser el común, el simbólico de la matemática o algún otro. Lo observado es entonces representado por símbolos, “mosquito” es la representación en el lenguaje común del organismo observado. Pero a los fines de operar y razonar con esta representación atribuimos a “mos-

quito” solo algunos de sus caracteres elegidos según la relevancia que creemos que tienen para respondernos la pregunta que nos formulamos. Este es uno de los fundamentos de la doble dependencia del modelo con el sujeto y el objeto.

Pero las preguntas a su vez implican una conceptualización y/o modelización previa. ¿Cuánto tarda un mosquito de la especie *Aedes aegypti* en desarrollarse desde el huevo hasta ser adulto? es una pregunta que se suele escuchar. La pregunta presupone que este tiempo es un atributo de la especie, en este caso sabemos que el modelo subyacente es incorrecto, el tiempo de desarrollo depende al menos de la temperatura y la abundancia de alimento (Rueda *et al.*, 1990; Romeo Aznar *et al.*, 2015). La pregunta: ¿a partir de qué temperatura se puede desarrollar *Ae. aegypti*? también presupone un modelo en el cual hay un umbral de temperatura para el desarrollo y que éste depende de la especie. Desde esta perspectiva, la variedad de temperaturas (8,3 °C a 13,3 °C) que se han atribuido a ese umbral (Bar-Zeev, 1958; Ofuji *et al.*, 1963; Tun-Lin *et al.*, 2000; Carrington *et al.*, 2013) nos hablan nuevamente de experimentos planteados a partir de premisas y/o conceptualizaciones falsas. Las preguntas que nos planteamos y los experimentos que diseñamos dependen de nuestras conceptualizaciones previas, de nuestros juicios previos debidamente fundados, y de infundados prejuicios que, al demostrarse equivocados, producen un flujo de la falsedad que lleva la negación hasta la fuente de esos prejuicios a condición de que el modelo sea rígido en términos lógicos, tal como lo es la matemática. Esta estructura de conceptualización, presente ya en Newton, está ilustrada en la Fig. 3. Cada unidad de entendimiento como la ilustrada en la Fig. 2 se convierte a su vez en un objeto del siguiente nivel de organización.

El lenguaje común no es enteramente apto para la ciencia. El razonamiento con palabras nos lleva de inmediato a las cadenas causales y no puede dar cuenta del balance entre causas opuestas más que recurriendo a situaciones extremas y cayendo así en dicotomías. Si nos preguntamos ¿qué es lo que limita la abundancia de mosquitos de una determinada especie? es posible que escuchemos la sugerencia de que el factor limitante es la temperatura. Pero si bien es cierto que una temperatura desfavorable puede impedir el establecimiento de una especie de mosquitos determinada, también es cierto que la temperatura actúa por igual sobre cada individuo. Traduzcamos esto al lenguaje matemático: Sea  $i$  el

número de descendientes de un individuo dado existentes precisamente un año más tarde del nacimiento del primer individuo, denominamos  $p_i$  a la probabilidad de tener  $i$  descendientes presentes al año (para evitar contar más de una vez a un individuo podemos seguir solamente la línea materna o paterna en individuos de reproducción sexual). El valor medio de descendientes al año es  $\sum_{i=0}^{\infty} (ip_i) = \mu$ , no es difícil de demostrar que siendo todos los individuos equivalentes, la población se extingue si cada individuo tiene en promedio menos de un descendiente, y crece (en promedio) indefinidamente en el caso contrario. A esto se lo denomina modelo de *Reed-Frost* (Andersson y Britton, 2000) y también es conocido como modelo de crecimiento poblacional sin densodependencia. La temperatura actúa sobre cada individuo de igual forma, de tal manera que puede lograr que  $\mu < 1$  y por tanto la extinción. Pero si  $\mu > 1$  el modelo lineal no puede poner límite a la población. Si preguntamos a nuestro supuesto interlocutor ¿cómo controlar una enfermedad transmitida por mosquitos, tal como el dengue? Es posible que nos conteste que debemos eliminar cuanto sitio de cría nos resultare posible. Hay en esto algo así como una contradicción como consecuencia del pensamiento dicotómico y la invocación de unas causas con olvido de otras según fuere la pregunta. Los modelos matemáticos no eligen una causa sino que permiten a todas ellas actuar al mismo tiempo, siendo el resultado el balance de las mismas. Así, los modelos matemáticos nos llevarán inmediatamente a pensar que la disponibilidad de sitios de cría es el factor limitante de las poblaciones y probablemente nos lleven a indagar si el límite real no es más que la disponibilidad de alimentos en el ambiente al que puede acceder el mosquito para su desarrollo, estos alimentos pueden ser muy abundantes pero siempre son finitos mientras en el modelo lineal la población crece sin límites hacia infinito, es decir, con solo esperar toma valores mayores que cualquier número preestablecido. En conclusión: la temperatura no puede limitar las poblaciones excepto cuando determina su extinción.

El ejemplo dado ilustra cómo, ya desde su formulación, los modelos matemáticos nos llevan a pensar y articular las cuestiones biológicas de las que tenemos información de manera diferente a lo que lo haríamos sin ellos. Esto devela el misterio: **los modelos matemáticos sirven para articular y construir el conocimiento a partir de aquella información recabada en las observaciones de campo y de laboratorio (experimentos). Los modelos matemáticos sirven para pensar.**

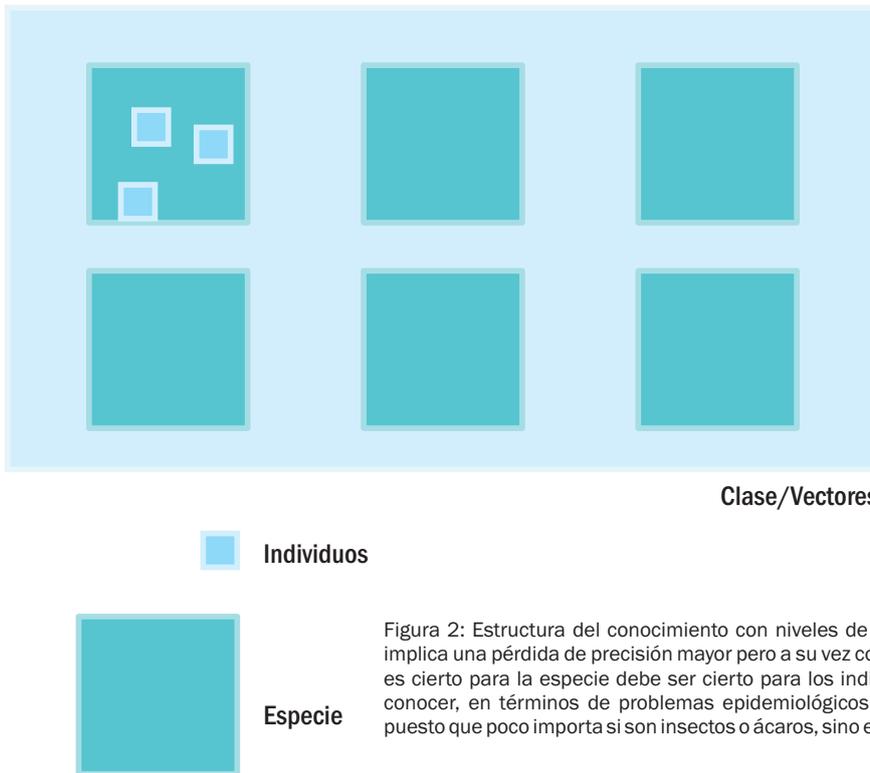


Figura 2: Estructura del conocimiento con niveles de integración/universalización sucesivos. Cada nivel implica una pérdida de precisión mayor pero a su vez condiciona a los niveles inferiores. Por ejemplo, lo que es cierto para la especie debe ser cierto para los individuos. La estructura depende de lo que se desea conocer, en términos de problemas epidemiológicos la estructura sería (individuos, especie, vectores) puesto que poco importa si son insectos o ácaros, sino el rol que juegan en la transmisión de enfermedades.

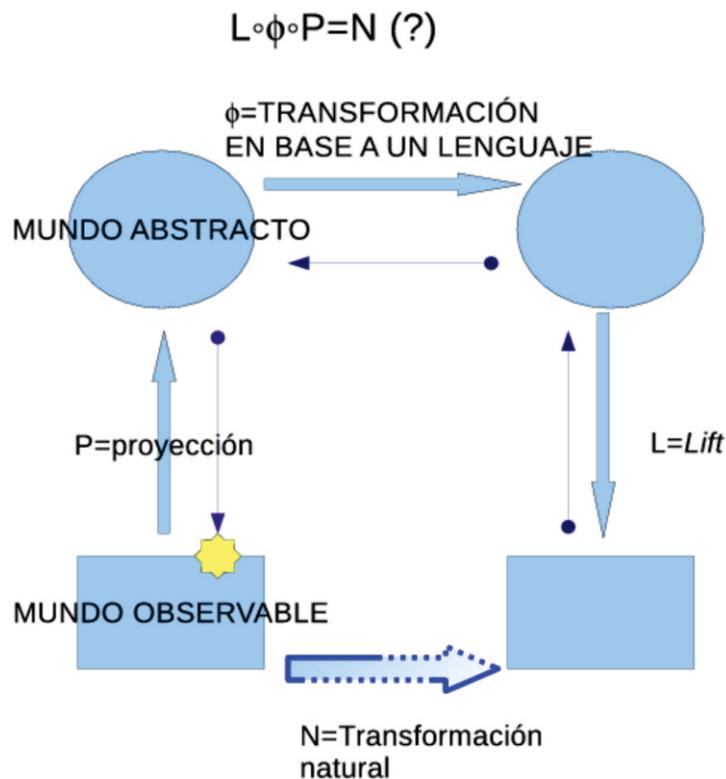


Figura 3: Esquema de la construcción del conocimiento a partir de la conceptualización previa. Llamamos  $P$  a la proyección o recorte de lo observado que lo lleva a su forma abstracta y  $L$  a su inversa que interpreta lo abstracto restituyendo los atributos eliminados por  $P$ . La elaboración abstracta la denominamos  $\phi$  y en términos de un modelo matemático representa la producción de conclusiones a partir del modelo. La transformación  $N$  es una conjetura, no es accesible por método alguno y es lo que llamamos "ley de la naturaleza" (idea introducida por René Descartes). En el esquema se observa el flujo del pensamiento deductivo (líneas sólidas azules) que sugiere (predice) resultados de nuevas observaciones, como también el flujo de la falsedad (líneas finas en azul) que llevan la comprobación de lo falso hasta las observaciones que le dieron origen, objetando en éstas los preconceptos con las que se formularon (la crítica). Este último movimiento produce las re-estructuraciones más importantes del conocimiento (revoluciones). ( $\circ$  indica composición o aplicación sucesiva).

## Clases de modelos y avances en Argentina

Si los modelos y teorías de la física clásica encuentran su mejor expresión en las ecuaciones diferenciales es porque las magnitudes a describir se pueden pensar como continuas, es decir, una longitud o un intervalo de tiempo se pueden subdividir a voluntad en intervalos menores de la misma “especie” (longitud o tiempo). Pero los elementos de los sistemas biológicos rara vez son subdivisibles *ad libitum*. Un organismo no puede ser subdividido manteniendo sus propiedades. Los seres vivos están constituidos por partes interrelacionadas e interdependientes. La vida es el emergente de estos componentes y sus relaciones y en general no pueden desahregarse sin destruir la vida (Thienemann, 1965). Debemos señalar que a este pensamiento tradicional en ecología se le oponen hoy día los llamados “modelos de agentes interactuantes” que buscan ilustrar como un conjunto de reglas simples dan como resultado “estructuras emergentes” al analizarlos al nivel de comunidades. Señalamos que se trata de una visión individualista, construida a imagen y semejanza de la cultura dominante hoy día. Desde esta perspectiva la organización debe ser el resultado de la búsqueda individual del éxito (reproductivo, económico-social, etc.) (Holland, 1995). Esta visión está en directa oposición a la ecológica postulada por von Harnack en 1930, quien dice sobre la unidad biológica “se manifiesta en formas, está compuesta de partes armónicas; pone siempre el todo antes que las partes; cada uno constituye un mundo por sí mismo y todo; sin embargo, actúa armónicamente...” (Thienemann, 1965). Por el momento la visión individualista no ha trascendido el propio paradigma y por tanto no nos ocuparemos de ella.

Cuando consideramos el tamaño de una población hacemos referencia habitualmente al número de individuos que la conforman, es decir, la contamos usando números naturales. Decimos que las poblaciones son discretas y al mismo tiempo sostenemos que el tiempo es continuo. Para compatibilizar el cambio continuo con el tiempo de un sistema discreto debemos recurrir a los procesos estocásticos donde la continuidad se expresa en las probabilidades pero no en las realizaciones individuales del proceso que se desarrolla con discontinuidades tales como: eclosión, pupación, emergencia, muerte, en general llamados proceso de nacimiento y muerte. A diferencia de los procesos estocásticos más frecuentes en los libros de texto, los procesos biológicos tienen sesgo o tendencias y estas tendencias representan cierto grado de predeterminación. Así, si las condiciones son favorables para el desarrollo de las larvas será más probable el evento pupación que el

evento muerte y la relación se invertirá en condiciones muy desfavorables. El resultado para una larva será el resultado de su suerte, pero ésta es echada con dados cargados. Vale decir por lo tanto, que los procesos biológicos comparten elementos del azar puro y del determinismo. A este tipo de estocasticidad se la denomina intrínseca para distinguirla de aquella que proviene de las circunstancias externas azarosas como podrían ser los factores climáticos. Los factores externos constituyen la estocasticidad extrínseca.

Aun así, existen tanto modelos continuos como discretos-estocásticos para describir las poblaciones de mosquitos. La racionalidad del uso de unos y otros está ligada a las preguntas que se quieren contestar y al problema en sí mismo. Por ejemplo, los modelos continuos no pueden dar cuenta de procesos de extinción de manera natural. La suerte juega un rol importante para las pequeñas poblaciones. Pero ¿qué quiere decir pequeña? Dejamos esta pregunta pendiente para contestarla luego en un caso particular. La relación entre modelos deterministas planteados en términos de ecuaciones diferenciales y modelos estocásticos planteados en términos de procesos de vida y muerte está dada por ser los primeros el límite para poblaciones que tienden a infinito de los segundos (Ethier y Kurtz, 1986; Kurtz, 1970; 1971; 1976). Vale decir que si  $X$  es la cantidad de individuos en el ambiente  $A$ , las ecuaciones diferenciales reflejan la dinámica de la densidad de población  $x=X/A$  tomada en el límite de un ambiente infinito. Los modelos en ecuaciones diferenciales ordinarias, describen densidades de poblaciones. Estos permiten explorar con eficacia los elementos cualitativamente más importantes. A esto último y a la facilidad con que es posible analizarlos en términos de dinámica no-lineal (Solari *et al.*, 1996) se debe su prevalencia en el campo de la biomatemática. Los modelos estocásticos basados en procesos de saltos o procesos de vida y muerte (Kolmogoroff, 1931; Feller, 1940; Kendall, 1949; 1950) son más apropiados y naturales para la descripción de procesos poblacionales, pero mucho menos para avanzar en el análisis matemático de los mismos con los conocimientos matemáticos del presente.

Otra división importante en términos de modelos que nos ocupan se da entre los epidemiológicos, ecológicos y eco-epidemiológicos. Los modelos epidemiológicos para enfermedades transmitidas por mosquitos tienen una larga historia principalmente asociada a la malaria y solo en tiempos recientes al dengue (Reiner *et al.*, 2013). Los modelos propuestos a principios del siglo XX por Ross y luego perfeccionados por MacDonald (MacDonald, 1956;

MacDonald *et al.*, 1968) describen la evolución en términos de ecuaciones diferenciales. En el tiempo transcurrido entre unos y otros se comenzó a entender el papel fundamental de la estocasticidad en los procesos epidémicos (Bartlett, 1953; 1956; 1957). En los modelos mencionados de malaria, que dieran

un fuerte impulso a la epidemiología matemática (Anderson y May, 1979; Brauer y Castillo-Chavez, 2001; Brauer *et al.*, 2008), los mosquitos están representados solo como un vector (abstracto) de la enfermedad.

### Modelos epidemiológicos desarrollados en Argentina

El desarrollo de modelos epidemiológicos en Argentina está representado por las investigaciones de Laneri (Centro Atómico Bariloche) y colaboradores. Estos trabajos están orientados al estudio de la malaria y utilizan datos de la situación en la India (escenario habitual de estos estudios desde los trabajos de Ross). En particular se estudian las series temporales de casos de malaria y su relación con el régimen de lluvias y otros factores.

En el artículo de Laneri *et al.* (2010) se menciona el estudio de un modelo determinista que describe a los seres humanos en cuatro clases: susceptibles, infectados (expuestos), infecciosos y temporalmente recuperados (pueden volverse susceptibles con el tiempo), mientras que los mosquitos se describen en dos clases: infectados e infecciosos. La fuerza de la infección (número de nuevos casos en relación al número de personas susceptibles por unidad de tiempo) depende de las lluvias. El modelo no fue expresado en fórmulas por lo que el trabajo no permite el análisis crítico. Como resultado del mismo, los autores concluyen que la precipitación acumulada en los últimos seis meses es la variable que permite el mejor ajuste del modelo a los datos epidémicos en regiones donde la malaria no es endémica, donde está asociada a los vientos monzones. Todo esto siempre bajo la restricción del tipo de modelos utilizados.

En Bhadra *et al.* (2011) se estudia un modelo de malaria donde los humanos susceptibles pueden ser de dos tipos distinguiéndose a aquellos que resultan en casos leves y severos, e igual distinción cabe para los humanos infecciosos. Las poblaciones de mosquitos no son representadas más que de manera muy indirecta por la fuerza de infección que

es simulada por un proceso de Poisson (Durrett, 2001), una forma particular de los procesos de Levy (el nombre usado en la publicación). Este supuesto tiene su origen en que los procesos de Poisson son el corazón de los procesos estocásticos por saltos característicos de la dinámica poblacional (Feller, 1940). En estos estudios los modelos contienen parámetros libres cuyo valor se ajusta utilizando datos epidémicos existentes y técnicas estadísticas modernas. De ésta manera, la pregunta que responden es: ¿qué combinación de parámetros produce la máxima verosimilitud para la afirmación: los datos empíricos pudieron haber sido producidos por la familia paramétrica de procesos modelados? Un mal ajuste permitiría rechazar la tesis, un buen ajuste por el contrario no permite conclusión ya que el procedimiento permite obtener buenos ajustes por las razones equivocadas. En definitiva, el modelo, que no está exento de cierta racionalidad, se inscribe en los términos del empirismo descrito al final de la subsección "Crítica del empirismo extremo". El estudio de Bhadra *et al.* (2011) se inserta en el debate sobre la influencia del régimen de lluvia en la epidemiología de la malaria. Estos estudios han tenido una continuación a lo largo de la misma línea en Laneri *et al.* (2015). Este tipo de enfoque estima siempre que donde una enfermedad (por ejemplo, Zika) no se ha dado previamente, no ha de darse en el futuro, ésta es la forma extrema de la experiencia como saber, aquello de lo que no hay antecedentes no puede suceder. Los aportes de estos estudios (por ejemplo Bhadra *et al.*, 2011 y Laneri *et al.*, 2015) deben entenderse entonces como herramientas que perfeccionan el aprender de la experiencia sin producir un rebasamiento de las mismas.

### Modelos ecológicos y eco-epidemiológicos en Argentina

Como resultado de una colaboración entre el Grupo de Estudio de Mosquitos y el grupo que estudia la Dinámica de los Sistemas Complejos, ambos de la FCEyN-UBA, se desarrolla desde el año 2004, un modelo ecológico para el mosquito *Ae. aegypti* y

se utiliza a éste como soporte para investigaciones epidemiológicas. Daremos una reseña de las principales contribuciones en términos de comprensión aportada por este programa de investigación.

Modelos ecológicos

El modelo, que lleva por nombre “aedesBA”, describe el ciclo de vida del mosquito *Ae. aegypti* en términos de procesos estocásticos (Otero *et al.*, 2006) y está orientado a describir el desarrollo del mosquito en climas templados, es decir que presta especial atención a la biología del mosquito en función de la temperatura. A diferencia de modelos precedentes como el modelo de Focks *et al.* (1993) no incluye umbrales de temperatura para el desarrollo sino que deja que los mismos surjan del propio modelo. En su primera etapa incluyó un término de mortalidad dependiente de la densidad en el estadio de larva que regula la población según la disponibilidad de sitios de cría. A los fines del modelado, en un sitio de cría se desarrollan en promedio, en el momento más productivo de la temporada, unas siete larvas tal como resulta de los estudios de los criaderos en los cementerios de la ciudad de Buenos Aires (Vezzani *et al.*, 2004). Cada manzana (unidad geográfica de descripción del modelo) está considerada como un espacio homogéneo a la que se le asigna una capacidad de carga máxima equivalente un

número de criaderos (*Breeding sites* = BS), es decir la capacidad de producir en conjunto ( $7 \cdot BS$ ) larvas en plena estación. El primer modelo no incluyó el vuelo del mosquito y planteó el debate sobre la regulación de las poblaciones de mosquitos. En el límite de infinitos sitios de cría, la densidad poblacional sigue una ecuación diferencial. ¿Cuán realista sería dejar de lado la casualidad y limitarnos al límite determinista? La respuesta es sencilla, en el límite determinista se pierde la correspondencia de la población con la abundancia de criaderos, los comportamientos cualitativos que se obtienen en función de la amplitud anual de la oscilación de la temperatura son distintos para valores razonables de sitios de cría por manzana. Recién cuando se llega a un millón de sitios de cría (pensemos en siete millones de larvas por manzana a principios de febrero) el comportamiento del modelo determinista se asemeja al del modelo estocástico. Concluimos que para que se pueda aplicar el modelo en el caso límite es necesario un número tan grande de sitios de cría que deja de tener significado biológico (Fig. 4).

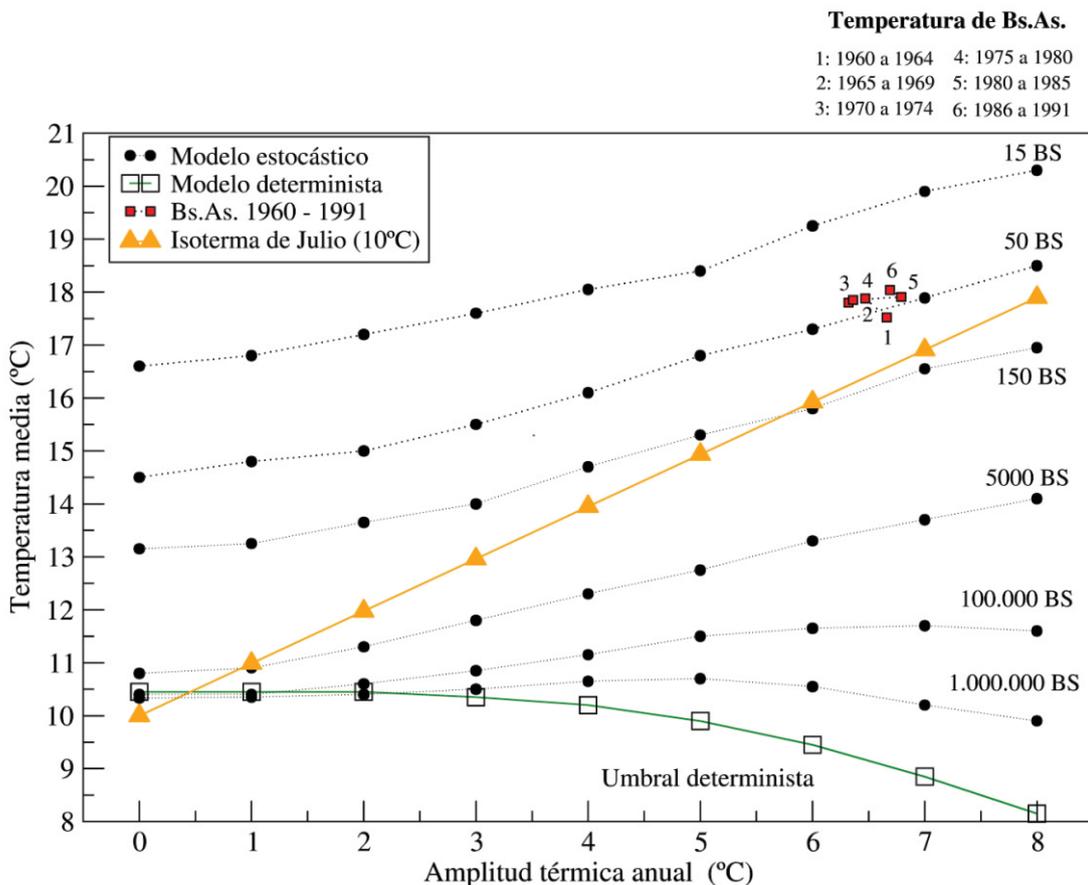


Figura 4: Umbrales. Para el modelo estocástico sin vuelo se calcula las curvas en función de la temperatura media anual y de la amplitud térmica anual para la cual se tiene probabilidad de extinción 0.5 de un año a otro. Incrementando la capacidad del ambiente (BS) se logra supervivencia en condiciones más adversas. Aún así, esta sucesión tiene un límite que es el resultado de no tener límites en la capacidad de cría (BS tiende a infinito). La figura ilustra como la elección de modelo puede llevarnos a cambiar las conclusiones. El modelo determinista (cuadrados) tiene un comportamiento cuantitativo y cualitativamente distinto con la amplitud térmica anual que el modelo estocástico. El criterio de la isoterma de 10 °C en invierno (triángulos) muestra un criterio que no depende de la disponibilidad de sitios de cría. Este criterio no resulta malo para Buenos Aires pero funcionaría mal para otros sitios.

La estructura matemática en la que se transcriben los elementos biológicos no es neutra, ¿cómo implemento el modelo?, no es una simple cuestión de elección (Fig. 4). El modelo es capaz de reproducir el criterio de Christophers (1960) sobre los límites de distribución de *Ae. aegypti* pero al hacerlo nos advierte que el criterio está basado en una cancelación de errores. A temperatura constante y sin otras limitaciones en el desarrollo (por ejemplo en el laboratorio) una población suficientemente grande de mosquitos podría prosperar a esa temperatura, pero *Ae. aegypti* no se reproduce activamente en el invierno sino que mayormente lo pasa en el estado de huevo en las regiones templadas, el hábitat disponible tampoco es infinito. El criterio que fija como área posible de distribución de este mosquito, la franja entre la dos isotermas de 10 °C en invierno, es el resultado de dos equívocos cuya influencia mayormente se cancela. Otero *et al.* (2008) estudiaron la influencia del vuelo en la dinámica poblacional de *Ae. aegypti*. Frente a la pregunta ¿cuánto vuela *Ae. aegypti*?, los datos en la literatura muestran una gran variedad de respuestas dependiendo del método utilizado para estudiarla. En muchos casos se reportan distancias máximas observadas, una cantidad sin mayor valor estadístico, en otros el resultado de liberaciones seguidas de escasísimas recapturas sin valor estadístico, en otro la distancia que podría volar en línea recta hasta caer exhausto. En el largo plazo hubo que realizar experimentos en circunstancias naturales (Bergero *et al.*, 2013) para llegar a una respuesta sólida: en la región templada de Argentina, las poblaciones silvestres de *Ae. aegypti* no suelen alejarse más allá de una distancia del orden de los 40 m de sus sitios de cría, aunque pueden alejarse algo más ayudados por la actividad humana, digamos 65 m.

Los modelos de Otero *et al.* (2008) muestran un ciclo de extinción-repoblación del territorio en regiones templadas. Durante el invierno, al permanecer *Ae. aegypti* mayormente en estado de huevo pueden llegar a extinguirse en algunos sitios o manzanas, mientras que durante el verano la dispersión por el vuelo hará que recolonicen esos sitios. Este proceso solo es posible por el azar. Digamos que al fin del otoño cada sitio de cría colonizado es un billete de lotería que podría recibir un premio en la primavera siguiente, y que los billetes de lotería los consiguen prácticamente gratis durante el verano. La población sobrevive porque a pesar de que muchos serán billetes perdedores, los ganadores que hubiere serán suficientes como para que la población vuelva a expandirse y conseguir “igual” cantidad de billetes para el siguiente juego. Este tipo de dinámica es posible debido a que se consideran muchas manzanas; sin embargo, la persistencia en una manzana

aislada requiere de una densidad de sitios de cría unas cuantas veces mayor. Estos primeros modelos producen simulaciones de la actividad de oviposición del mosquito que tienen una buena correspondencia con la actividad medida por ovitrampas y por tanto parecen servir como base para estudios epidemiológicos de enfermedades transmitidas por este mosquito.

Las primeras dos versiones del modelo no incluían el régimen de lluvias pues se pensaba a este como regular, es decir que la probabilidad de precipitaciones dependía solamente del intervalo de tiempo considerado y esta precipitación no constituía un factor determinante de la dinámica. Pero durante el verano de 2009 ocurrió en la región una sequía de importancia histórica. En principio esta sequía tenía la capacidad de imposibilitar la reproducción del mosquito al no darse las condiciones de inundación de los sitios de cría que determinan la eclosión de los huevos. Sin embargo, esa temporada fue la primera en la que circuló el virus dengue en forma local y persistente tal cual lo predecían los modelos epidemiológicos desarrollados por el grupo (ver subsección *Modelos eco-epidemiológicos*). ¿Predecían los modelos por las razones equivocadas? Pronto se demostró que la incorporación de las lluvias en el modelo era incompatible con la forma fenomenológica de la mortalidad encontrada para las larvas. Por un lado la relación entre el número de larvas y el número de pupas por criadero del modelo no reproducía los valores encontrados en el campo, por otro, en el modelo cuando las lluvias eran aisladas, a cada lluvia le seguía una gran mortandad de larvas por el aumento súbito de su densidad. Este mecanismo de regulación tampoco parecía reflejar la realidad. El mecanismo de eclosión debía representarse de manera mucho más realista si se deseaba estudiar este problema y no solo eso, debía incorporarse la dinámica del alimento de las larvas. El modelo se tornaba por primera vez ecológico, abarcando la dependencia de una población (la del mosquito) con otra (la de los microorganismos) que conformaba su hábitat (Romeo Aznar *et al.*, 2013). No solo esto, el modelo resultaba sensible a las diferencias en el ciclo de vida reportadas por Grech *et al.* (2010), para mosquitos provenientes de distintas regiones, y a la vez mostraba insensibilidad a ciertas combinaciones de parámetros. En concreto, las poblaciones de mosquitos eran sensibles a la fecundidad diaria que es una combinación de dos parámetros del modelo, duración del ciclo gonadotrófico y fertilidad. Pareciera entonces que la fecundidad diaria es una característica sujeta a selección natural pero no así la duración del ciclo y la fertilidad por separado. En tal caso, debería encontrarse dispersión de estos últimos

números mientras se mantiene fijo el número de huevos por día. Esta característica se pudo identificar en datos provenientes de Misiones publicados por Tejerina *et al.* (2009), concluimos que los modelos nos llevan a formas distintas de mirar el proceso biológico.

El misterio de la circulación del virus dengue en la región de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA) luego de la sequía se resolvió con facilidad: el efecto de la sequía no fue duradero. Las poblaciones se recuperaron muy rápidamente después de las primeras lluvias y no mostraron diferencias, ni en el modelo ni en mediciones de campo, con otras temporadas.

Pero este éxito también recorrió el velo de otro fracaso: los modelos no podían seguir correctamente las poblaciones luego de las lluvias, producían picos de actividad de oviposición mucho más romos (bajos y anchos) que los que se observan en el campo. La razón detrás de este problema resulta ser una mala descripción de la estadística de los tiempos de desarrollo y su dependencia con la abundancia de alimento. Un tema en el que no se contaba con información experimental más que en dos casos muy disímiles. Hubo de planearse y realizarse entonces una serie de experimentos para determinar las estadísticas de tiempos de desarrollo de *Ae. aegypti* en función de la abundancia de alimento y con esta información construir una nueva representación o conocimiento de este ciclo, cuya formalización fue comunicada por Romeo Aznar *et al.* (2015). Representación que reemplaza con ventajas al imaginario que se usaba hasta ese momento y contaba con 40 años de establecido, el modelo de Gilpin y McClelland (1979).

Un desarrollo independiente sobre el mismo mosquito se ha iniciado en el Instituto Multidisciplinario sobre Ecosistemas y Desarrollo Sustentable de la Universidad del Centro de la Provincia de Buenos Aires (sede Tandil) (Simoy *et al.*, 2015). Ese estudio se ha orientado en primer lugar al análisis de la temperatura en relación con la posibilidad de que este mosquito pueda establecerse en una región. El modelo desarrollado es lineal y por tanto, sirve principalmente para determinar temperaturas (sin considerar variaciones estacionales) por debajo de las cuales no es posible que las poblaciones se sustenten. Utilizando los mismos datos provenientes de la literatura de modelos previos (Focks *et al.*, 1993; Otero *et al.*, 2006), el análisis llega a determinar una temperatura cercana a los 12 °C, para que *Ae. aegypti* se instale en una nueva región, la cual coincide razonablemente con la discutida en Christophers (1960) y con el resultado obtenido por Otero *et al.* (2006). En ninguno de estos casos los números

representan un límite para la adaptación del mosquito, sino solamente el límite teórico del mosquito “quimera” que surge de la recolección de datos diversos en distintas locaciones y circunstancias.

#### Modelos eco-epidemiológicos

Utilizando como descripción de las poblaciones de mosquitos las producidas por los modelos ecológicos, se desarrollaron modelos epidemiológicos considerando la posibilidad de la circulación de dengue en la región metropolitana de Buenos Aires (Otero y Solari, 2010). Estos modelos indican que esta enfermedad puede circular y ser epidémica en la CABA y el gran Buenos Aires, solo si la circulación se inicia entre noviembre y febrero. Es siempre improbable que un caso importado produzca una epidemia, sin importar el momento del año, aunque naturalmente la probabilidad cambia, y es en enero cuando se produce la máxima probabilidad de que se desarrolle una epidemia. Sin embargo, el virus puede circular de manera no autosostenida durante una ventana temporal mucho más amplia. Es decir, que se producen unos pocos casos secundarios como consecuencia del constante arribo de personas infectadas, pero la transmisión no es capaz de sostenerse autónomamente en el tiempo. El trabajo fue enviado para su publicación en enero de 2009, antes de que se produjera la circulación del virus dengue en la región. El virus circuló de la manera predicha por el modelo tanto en las epidemias de 2009 como en la de 2016.

Una forma modificada del modelo de dengue fue utilizada para estudiar la mortalidad humana durante la epidemia de fiebre amarilla ocurrida en Buenos Aires en 1871 (Fernández *et al.*, 2013), para la cual existe un registro completo de los casos fatales (Acevedo, 1873). Con respecto a la fecha de inicio de la epidemia (llegada del ser humano portador del virus a consecuencia del cual se desató la epidemia), existen dos teorías: la primera sostiene que arribó por barco desde Brasil y que el virus circulaba desde mediados de diciembre (Penna, 1895), mientras la segunda sostiene que fue consecuencia de las epidemias ocurridas en Corrientes y Asunción del Paraguay, lo que sugiere que el inicio fue durante los primeros días de enero (Ruiz Moreno, 1949). Las epidemias simuladas por el modelo no dejan duda: la evolución de la mortalidad es perfectamente compatible con la segunda opción e incompatible con la primera. Para entender la epidemia de 1871 hay que agregar entonces un factor histórico (guerra de la triple alianza) y factores ambientales como el rápido crecimiento de la ciudad por la fuerte inmigración y falta de acceso al agua que daba como resultado su acumulación en los domicilios. Pero el modelo no

explica todo bien, justifica el desarrollo en el foco inicial que ocurrió en el barrio de San Telmo, pero no logra expandir la epidemia al resto de la ciudad utilizando valores realistas de la capacidad de vuelo del mosquito. Al modelo le falta la contribución de la movilidad de los seres humanos para la propagación de la epidemia.

Las contribuciones de los desplazamientos de los seres humanos al desarrollo local (dentro de una misma urbe) de una epidemia fueron exploradas en los estudios de Otero *et al.* (2011) y Barmak *et al.*

(2011). Recientemente Barmak *et al.* (2016) especulan sobre distintos escenarios posibles debidos a los desplazamientos de las personas; sin embargo, las predicciones de este autor no coinciden con las observaciones realizadas en la CABA, probablemente por el número exagerado de sitios de cría utilizado en el estudio. También se han utilizado estos modelos para estimar los efectos de diversas intervenciones de control de mosquitos del tipo de las que se realizan durante las epidemias (Barmak *et al.*, 2014).

### Utilitarismo y modelos

Debemos volver al discurso epistemológico para abordar la cuestión de la utilidad de los modelos, y en particular los matemáticos, más allá de su aporte al conocimiento. Desde la caída del dogma académico (Nisbet, 1971): “**el conocimiento es bueno en sí mismo**”, la ciencia debe justificarse ante la sociedad que la financia de manera de explicitar beneficios de otro tipo (económicos, en salud, etc.) que producen las investigaciones. Este es el sentido utilitario de la pregunta ¿para qué sirven los modelos? La respuesta que se busca debe ser directa y no mediada, como sería: “los modelos sirven para entender mejor y a partir de ese entendimiento se espera derivar beneficios sociales”. Más descaradamente podríamos preguntar ¿cuál es el discurso para obtener financiamiento de quienes trabajan en modelos? y ¿finalmente se cumple lo que promete este discurso?

Los modelos, cualquiera fuere su tipo, pueden utilizarse para interpolar y extrapolar el conocimiento. Si el desarrollo de los mosquitos depende de la temperatura y ese dato se incorpora en el análisis podemos preguntarnos ¿cómo cambiarían las poblaciones de mosquitos si la temperatura media anual aumentara en 1 °C? o, ¿cómo afectaría el aumento de la temperatura media en 1 °C a la transmisión de enfermedades en la cual el mosquito es vector?

Sobre estas preguntas tenemos expectativas de las respuestas previas al modelado. Si solo cambia la temperatura media y todos los demás factores se mantienen iguales, y se considera una región templada donde las poblaciones de mosquitos adultos declinan en el invierno, **y todo lo que ignoro se puede ignorar sin mengua en el entendimiento**, entonces esperamos una temporada más larga de presencia de mosquitos y por lo tanto un periodo favorable a la propagación de epidemias. Predicción para la cual se asume sin decirlo, por ejemplo, que el aumento de temperatura no irá en desmedro de las poblaciones en los meses de más calor. Más difícil, pero aún

posible de realizar sin modelos, es predecir si la población de mosquitos aumentará o no, ya que esta depende de la capacidad de carga del ambiente y en particular de la producción de alimentos para el mosquito. Cuando tomamos en consideración que los alimentos de las larvas están conformados por una microbiota cuya tasa de reproducción depende fuertemente de la temperatura y por lo tanto es afectada, no siempre favorablemente, por el incremento de la misma, el resultado del cambio climático ya no se puede pensar sin el auxilio de modelos que permitan realizar el balance entre lo que se gana y lo que se pierde en el cambio. Pudiera ocurrir que el aumento de temperatura llevara a la misma por sobre los valores óptimos para la reproducción de la microbiota relevante para la alimentación de las larvas, y por lo tanto a un empobrecimiento del ambiente reflejado en una menor capacidad de carga del mismo y finalmente en una menor población de mosquitos, pero al mismo tiempo habría una temporada de reproducción de los mosquitos más larga. En consecuencia surge la pregunta: ¿cuál es el efecto de un menor número de mosquitos durante un período más prolongado sobre la propagación de las epidemias?

Los modelos sufren limitaciones similares, en particular, la condición expresada anteriormente en negritas toma formas concretas, uno puede haber incorporado al modelo la dependencia del hábitat con la temperatura o puede haber decidido *a priori* que, para las preguntas que se considerarían, este elemento no era importante por lo que fue excluido para simplificar el modelo. El modelo podrá contestar la pregunta sobre la modificación de la abundancia de vectores por el aumento de la temperatura en ambos casos, pero en uno lo hará habiendo optado por una ignorancia parcial como consecuencia de la cual la pregunta no se puede legítimamente formular al modelo. En el otro caso, podrá contestarse: “a nuestro leal saber y entender el resultado esperable sería...”.

Concluimos que los modelos, al igual que los científicos, contestan las preguntas siempre desde saberes parciales y puesto que no es posible salir de la ignorancia de lo que ignoramos, debemos tener clara consciencia de lo que sabemos y desde qué saberes estamos produciendo las respuestas y/o predicciones [reconocemos la inspiración de este párrafo en Morin (2005) y su prédica de una ciencia con consciencia de sí misma (Morin, 1984)].

Ilustraremos esta situación con algunos fracasos de los modelos matemáticos en la subsección “Predicción con modelos matemáticos” pero antes debemos señalar que todas las predicciones están sujetas a esta regla. En particular, los modelos con escaso entendimiento que nos ofrece la tecnología (el saber hacer) por medio de sofisticadas mediciones y regresiones estadísticas (sofisticada es usado aquí en su doble sentido de “técnicamente avanzado” como por su raíz en sofisma: falsedad con apariencia de verdad). ¿Qué entender extrapolan esos modelos? ¿No es acaso meramente la experiencia sin más elaboración? El enunciado completo de este empirismo sería:

Asumiendo:

- las variables elegidas por su accesibilidad y/o disponibilidad son todas las relevantes al fenómeno (estén disponibles o no),
- las relaciones entre las variables elegidas es fija y constituyen una ley natural,
- esa ley se expresa en relaciones como las preestablecidas por la familia de modelos ajustados (elegidos según el hábito y la conveniencia de quien produce el modelo),
- el futuro no es más que una muestra de la misma estadística que se recopiló en el pasado.

Se predice ...

Si el enunciado se realizara en forma completa, pocos escucharían a estas promesas tecnológicas.

Una segunda conclusión debe sacarse: **no es recomendable que los modelos sean usados como “cajas negras”**, o mejor dicho oráculos, por personas que desconocen la estructura de los mismos, sus fortalezas y debilidades, es decir, personas que son incapaces de distinguir lo que “predicen desde el entendimiento” de lo que “predicen desde la ignorancia”. Anticipamos que los “fracasos” de los modelos matemáticos se deben a haber infligido ésta regla.

## Predicción con modelos matemáticos

Es importante señalar que el uso de modelos matemáticos no garantiza la calidad de las predicciones ya que estas dependen de la calidad del modelo, lo apropiado que fuere para responder las preguntas que se desea responder y la capacidad crítica y conocimiento del mismo de quien lo utiliza. Es interesante notar que uno de los modelos epidemiológicos tradicionales, como es el modelo de Ross-MacDonald para la malaria (MacDonald *et al.*, 1968) fue utilizado en Nigeria para planificar acciones para disminuir la incidencia de malaria (Najera, 1974). El trabajo indica que los resultados del modelo epidemiológico tenían grandes desacuerdos con lo observado como consecuencia de las aplicaciones de DDT, cloroquina y pirimetamina. Este resultado se podía anticipar ya que el modelo carece de elementos para establecer la cadena causal del uso de insecticidas sobre los mosquitos, toda vez que los mismos están representados en forma efectiva, vale decir que las poblaciones de mosquitos no se simulan sino solo su efecto sobre la transmisión de la enfermedad.

En el año 2005 el Ministerio de Salud de la Nación Argentina realizó un estudio titulado “Investigación de las variables que limitan la ocurrencia de

dengue en el Área Metropolitana de Buenos Aires y su análisis como nuevas herramientas para la vigilancia” (Seijo *et al.*, 2005). En ese estudio se utilizó el modelo de Focks antes citado concluyéndose que el dengue no podía circular en el área metropolitana en razón de que el periodo de incubación extrínseca del virus a las temperaturas características de la región superaba (levemente) la vida del mosquito adulto. En una publicación posterior se intentó explicar el fracaso de la predicción (con la consecuencia de una falta de preparación para la emergencia) por un aumento de las temperaturas medias durante el periodo (Seijo *et al.*, 2009). Lo cierto es que el modelo de Focks, y por tanto indirectamente quienes lo usaron, utilizan un atajo haciendo vivir a cada mosquito adulto un tiempo preciso fijado por omisión en 12 días. Tal tiempo preciso no existe, la vida del mosquito adulto tiene variabilidad importante, tanto en promedio como de individuo a individuo, tal como es reportado en la literatura. El atajo que utiliza el modelo carece de consecuencias en climas tropicales, pero resulta determinante en climas templados.

## ¿Hacia dónde van los estudios en modelos matemáticos?

En primer lugar deseamos señalar el trabajo de revisión llevado a cabo por Juan Aparicio de la Universidad Nacional de Salta (Castillo-Chavez *et al.*, 2012) donde se discuten algunos desafíos del trabajo en epidemiología matemática y las dificultades que plantean los problemas por la movilidad del patógeno y el portador. La gran interconexión del mundo que permite por ejemplo que una persona que adquiere fiebre amarilla en Angola pueda tornarse contagioso después de arribar a China (tal como viene sucediendo en la actual epidemia en el país Africano). En ese estudio se hace una revisión de las particularidades de diversas enfermedades y los intentos por reflejar estas particularidades en distintos tipos de modelos.

Los futuros desarrollos en modelos matemáticos parecen apuntar en dos direcciones bien defini-

das según fuere el tipo de modelo: los modelos epidemiológicos buscan incorporar nuevas formas de modelar de manera efectiva las poblaciones de mosquitos y la capacidad de los vectores de transmitir enfermedades, la dependencia de estas con factores climáticos y geográficos como así también nuevos y mejores métodos para relacionar los modelos con los datos epidemiológicos existentes y aportar al análisis de los mismos. Los modelos complejos por su parte, aspiran a incorporar las interacciones dentro de la misma especie, entre especies y, fundamentalmente, la capacidad de adaptación de los organismos y su evolución, abarcando escalas temporales mucho más amplias que las actuales y proveyendo un marco teórico para el estudio de las posibles consecuencias de intervenciones ambientales.

## Bibliografía

1. Acevedo I. 1873. Estadística de la mortalidad ocasionada por la epidemia de fiebre amarilla durante los meses de enero, febrero, marzo, abril, mayo y junio de 1871. Buenos Aires: Imprenta del Siglo, (y de La Verdad).
2. Anderson RM, May R. 1979. Population biology of infectious diseases. Nature. 280: 361–367.
3. Andersson H, Britton T. 2000. Stochastic epidemic models and their statistical analysis. Lecture notes in statistics, vol. 151. Berlin: Springer-Verlag.
4. Bar-Zeev M. 1958. The effect of temperature on the growth rate and survival of the immature stages of *Aedes aegypti*. Bull Entomol Res. 49: 157–163.
5. Barmak DH, Dorso CO, Otero M, Solari HG. 2011. Dengue epidemics and human mobility. Phys Rev. E84, 011901.
6. Barmak DH, Dorso CO, Otero M, Solari HG. 2014. Modelling interventions during a dengue outbreak. Epidemiol Infect. 142: 545–561.
7. Barmak DH, Dorso CO, Otero M. 2016. Modelling dengue epidemic spreading with human mobility. Phys A. 447: 129–140.
8. Bartlett MS. 1953. Stochastic processes or the statistics of change. J R Stat Soc Ser C Appl Stat. 2: 44–64.
9. Bartlett MS. 1956. Deterministic and stochastic models for recurrent epidemics. En: Proceedings of the third Berkeley symposium on mathematical statistics and probability: Statistics. Neyman J ed. 4: 109.
10. Bartlett MS. 1957. Measles periodicity and community size. J R Stat Soc Ser A Stat Soc. 120: 48–60.
11. Bergero P, Ruggerio C, Lombardo R, Schweigmann N, Solari HG. 2013. Dispersal of *Aedes aegypti*: field study in temperate areas and statistical approach. J Vector Borne Dis. 50: 163–170.
12. Bhadra A, Ionides EL, Laneri K, Pascual M, Bouma M, Dhiman RC. 2011. Malaria in northwest India: Data analysis via partially observed stochastic differential equation models driven by lévy noise. J Am Stat Assoc. 106: 440–451.
13. Brauer F, Castillo-Chavez C. 2001. Mathematical models in population biology and epidemiology. Berlin: Springer.
14. Brauer F, van der Driessche P, Wu J. eds. 2008. Mathematical epidemiology. Lecture Notes in Mathematics, Mathematical Biosciences Subseries, vol. 1945. Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
15. Carrington LB, Armijos MV, Lambrechts L, Barker CM, Scott TW. 2013. Effects of fluctuating daily temperatures at critical thermal extremes on *Aedes aegypti* life-history traits. Plos ONE. 8: e58824.
16. Castillo-Chavez C, Aparicio JP, Gil JF. 2012. Roles of host and pathogen mobility in epidemic outbreaks: Mathematical, modeling and epidemiological challenges. Biomat 2011: 204–220.
17. Christophers R. 1960. *Aedes aegypti* (L.), the yellow fever mosquito. Cambridge: Cambridge Univ. Press.
18. Durrett R. 2001. Essentials of stochastic processes. New York: Springer Verlag.
19. Ethier SN, Kurtz TG. 1986. Markov processes. New York: John Wiley and Sons.
20. Feller W. 1940. On the integro-differential equations of purely discontinuous Markoff processes. T Am Math Soc. 48: 488–515.
21. Fernández ML, Otero M, Schweigmann N, Solari HG. 2013. A mathematically assisted reconstruction of the initial focus of the yellow fever outbreak in Buenos Aires (1871). Papers in physics. 5: 050002.
22. Focks DA, Haile DC, Daniels E, Moun GA. 1993. Dynamics life table model for *Aedes aegypti*: Analysis of the literature and model development. J Med Entomol. 30: 1003–1018.
23. Gilpin ME, McClelland GAH. 1979. Systems analysis of the yellow fever mosquito *Aedes aegypti*. Fortschr Zool. 25: 355–388.
24. Grech MG, Ludueña-Almeida F, Almirón WR. 2010. Bionomics of *Aedes aegypti* subpopulations (Diptera: Culicidae) from Argentina. J Vector Ecol. 35: 277–285.
25. Holland J. 1995. Hidden order: how adaptation builds complexity. New York: Basic Books.
26. Kant I. 2003. Crítica de la razón pura Traducción al castellano de José del Perojo y José Rovira Armengol (original en alemán, 1787). Buenos Aires, Editorial Losada.
27. Kendall DG. 1949. Stochastic processes and population growth. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 11: 230–282.
28. Kendall DG. 1950. An artificial realization of a simple “birth-and-death” process. J R Stat Soc Series B Stat Methodol. 12: 116–119.
29. Kolmogoroff A. 1931. Über die analytischen Methoden in der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Math Ann. 104: 415–458.
30. Kurtz TG. 1970. Solutions of ordinary differential equations as limits of pure jump Markov processes. J Appl Prob. 7: 49–58.
31. Kurtz TG. 1971. Limit theorems for sequences of jump processes approximating ordinary differential equations. J Appl Prob. 8: 344–356.
32. Kurtz TG. 1976. Limit theorems and diffusion approximations for density dependent Markov chains. Math Prog Stud. 5: 67.
33. Laneri K, Bhadra A, Ionides EL, Bouma M, Dhiman RC, Yadav RS, Pascual M. 2010. Forcing versus feedback: epidemic malaria and

- monsoon rains in northwest India. *PLoS Comput Biol.* 6: e1000898.
34. Laneri K, Paul RE, Tall A, Faye J, Diene-Sarr F, Sokhna C, Trape JF, Rodó X. 2015. Dynamical malaria models reveal how immunity buffers effect of climate variability. *Proc Natl Acad Sci USA.* 112: 8786–8791.
  35. MacDonald G. 1956. Epidemiological basis of malaria control. *Bull WHO.* 15: 613.
  36. MacDonald G, Cuellar CB, Foll CV. 1968. The dynamics of malaria. *Bull WHO.* 38: 743.
  37. Morin E. 1984. *Ciencia con consciencia.* Barcelona: Anthropolos.
  38. Morin E. 2005. Mesías, pues no. En: Bougnoux D, Le Moigne JL, Proulx S, eds. *En torno a Edgar Morin. Argumentos para un método.* Xalapa: Universidad Veracruzana. pp. 409-431.
  39. Najera JA. 1974. A critical review of the field application of a mathematical model of malaria eradication. *Bull WHO.* 50: 449.
  40. Nisbet RA. 1971. *The degradation of the academic dogma: the university in America, 1945-1970.* London: The John Dewey society lectureship series.
  41. Ofuji K. 1963. Possibility of establishment of yellow fever mosquito, *Aedes aegypti* (L.) in Japan. 2. Cold-and dry-resistance of eggs, ecological zero point of larvae, development of larvae in early spring, and general summary. *Endemic Dis Nagasaki Univ.* 5: 209–222.
  42. Otero M, Solari HG. 2010. Mathematical model of dengue disease transmission by *Aedes aegypti* mosquito. *Math Biosci.* 223: 32–46.
  43. Otero M, Solari HG, Schweigmann N. 2006. A stochastic population dynamic model for *Aedes aegypti*: Formulation and application to a city with temperate climate. *Bull Math Biol.* 68: 1945–1974.
  44. Otero M, Schweigmann N, Solari HG. 2008. A stochastic spatial dynamical model for *Aedes aegypti*. *Bull Math Biol.* 70: 1297–1325.
  45. Otero M, Barmak DH, Dorso CO, Solari HG, Natiello MA. 2011. Modeling dengue outbreaks. *Math Biosci.* 232: 87–95.
  46. Penna J. 1895. Estudio sobre las epidemias de fiebre amarilla en el Río de la Plata. *Anales del Departamento Nacional de Higiene.* 1: 430.
  47. Piaget J, García R. 1989. *Psychogenesis and the history of science.* New York: Columbia University Press.
  48. Reiner RC, Perkins TA, Barker CM, Niu T, Chaves LF, Ellis AM, George DB, Le Menach A, Pulliam JRC, Bisanzio D, et al. 2013. A systematic review of mathematical models of mosquito-borne pathogen transmission: 1970–2010. *J R Soc Interface.* 10: 20120921.
  49. Romeo Aznar V, Otero MJ, De Majo MS, Fischer S, Solari HG. 2013. Modelling the complex hatching and development of *Aedes aegypti* in temperated climates. *Ecol Model.* 253: 44–55.
  50. Romeo Aznar V, De Majo MS, Fischer S, Natiello MA, Solari HG. 2015. A model for the development of *Aedes (Stegomyia) aegypti* (and other insects) as a function of the available food. *J Theor Biol.* 365: 311–324.
  51. Rueda LM, Patel KJ, Axtell RC, Stinner RE. 1990. Temperature-dependent development and survival rates of *Culex quinquefasciatus* and *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol.* 27: 892–898.
  52. Ruiz Moreno L. 1949. *La peste histórica de 1871. Fiebre amarilla en Buenos Aires y Corrientes. Paraná, Argentina: Nueva Impresora.*
  53. Seijo A, Espinosa M, Morales A, Gardenal C, Coto H, Zaidenberg M. 2005. Investigación de las variables que limitan la ocurrencia de dengue en el Área Metropolitana de Buenos Aires y su análisis como nuevas herramientas para la vigilancia. Fondos para investigaciones operativas, PNUD 98/003. Ministerio de Salud de la Nación.
  54. Seijo A, Romer Y, Espinosa M, Monroig J, Giamperetti S, Ameri D, Antonelli L. 2009. Brote de dengue autóctono en el área metropolitana Buenos Aires. *Experiencia del Hospital de enfermedades infecciosas F. J. Muñoz. Medicina (Bs As).* 69: 593–600.
  55. Simoy MI, Simoy MV, Canziani GA. 2015. The effect of temperature on the population dynamics of *Aedes aegypti*. *Ecol Model.* 314: 100–110.
  56. Solari HG, Natiello MA, Mindlin BG. 1996. *Nonlinear dynamics: A two-way trip from physics to math.* London: The Institute of Physics Publishing.
  57. Tejerina FE, Ludueña Almeida FF, Almirón WR. 2009. Bionomics of *Aedes aegypti* subpopulations (Diptera: Culicidae) from Misiones province, northeastern Argentina. *Acta Trop.* 109: 45–49.
  58. Thienemann AF. 1965. *Vida y mundo circundante: de la economía de la naturaleza.* Buenos Aires: Eudeba.
  59. Tun-Lin W, Burkot TR, Kay BH. 2000. Effects of temperature and larval diet on development rates and survival of the dengue vector *Aedes aegypti* in North Queensland, Australia. *Med Vet Entomol.* 14: 31–37.
  60. Vezzani C, Velázquez SM, Schweigmann N. 2004. Seasonal pattern of abundance of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Buenos Aires city, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 99: 351–356.