



Lecciones aprendidas en la construcción del  
modelo para *Aedes aegypti* (y dengue).

Hernán G Solari

Colaboran: Marcelo Otero, **Sylvia Fischer**, **Nicolás Schweigmann**, **Victoria Romeo Aznar**, **Mario Natiello**.

Departamento de Física e IFIBA-CONICET

**Departamento de Ecología, Genética y Evolución e IEGE-CONICET**

Universidad de Buenos Aires

**Department Mathematics, Lund University, Sweden**

BIOMAT, 2012

# Índice

## Eco-epidemiología del dengue.

Preliminares

Información biológica de base

Información esencial (y relevante) faltante.

## Primeros resultados

Falsación

## Diálogo

## Conclusiones



# ¿Qué es un modelo?

- ▶ Relación de correspondencia entre observables (modelos de regresión)
- ▶ Aplicación ejemplar de una teoría (ej. modelo planetario)
- ▶ Estructura de integración, interpolación y extrapolación del conocimiento (predicción) (ej. Modelo de Focks)
- ▶ Estructura de conceptualización (proto-teoría)



# ¿Qué es un modelo?

- ▶ Relación de correspondencia entre observables (modelos de regresión)
- ▶ Aplicación ejemplar de una teoría (ej. modelo planetario)
- ▶ Estructura de integración, interpolación y extrapolación del conocimiento (predicción) (ej. Modelo de Focks)
- ▶ Estructura de conceptualización (proto-teoría)



# ¿Qué es un modelo?

- ▶ Relación de correspondencia entre observables (modelos de regresión)
- ▶ Aplicación ejemplar de una teoría (ej. modelo planetario)
- ▶ Estructura de integración, interpolación y extrapolación del conocimiento (predicción) (ej. Modelo de Focks)
- ▶ Estructura de conceptualización (proto-teoría)

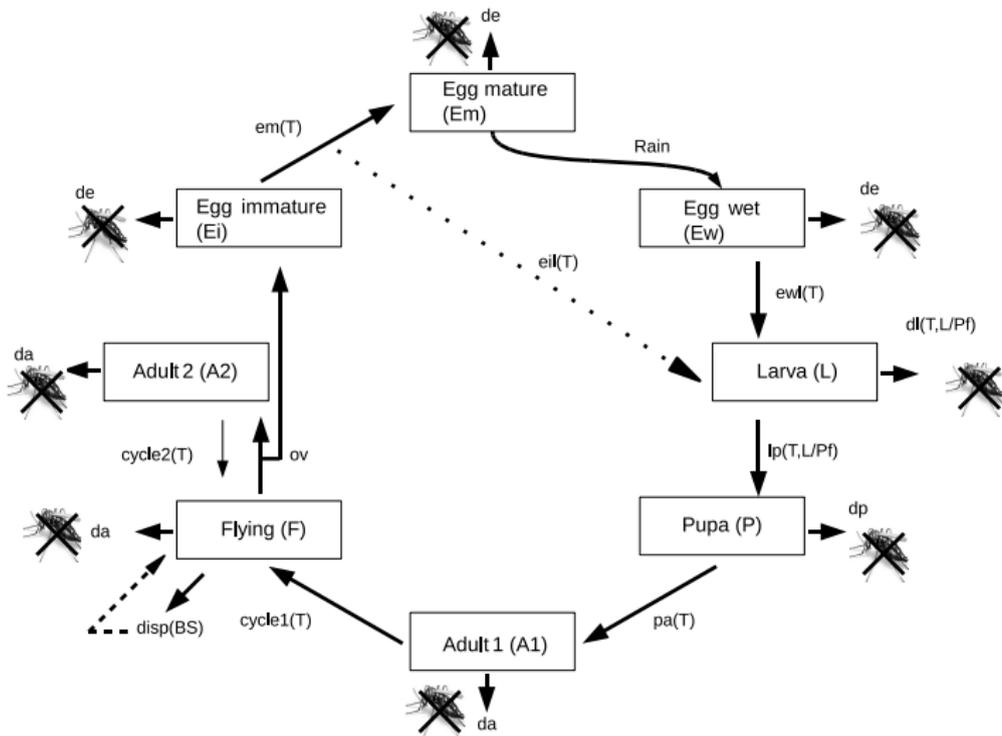


# ¿Qué es un modelo?

- ▶ Relación de correspondencia entre observables (modelos de regresión)
- ▶ Aplicación ejemplar de una teoría (ej. modelo planetario)
- ▶ Estructura de integración, interpolación y extrapolación del conocimiento (predicción) (ej. Modelo de Focks)
- ▶ Estructura de conceptualización (proto-teoría)



# Ciclo de vida del mosquito



## Información esencial no-disponible

- ▶ Desde los modelos es fácil ver que sin términos no-lineales no se puede trabajar, pero la visión a nivel de individuo (y no de ecosistema) predominante en biología invisibiliza a la no-linealidad.
- ▶ La competencia intra-específica se produce en el estado de larva. ¿Pero como es? Asumimos primero que es una mortalidad no-lineal (el efecto final debe ser la muerte... pero hay muchas formas de morir)
- ▶ Los estadios de desarrollo se pueden subdividir... pero cual es la estadística de tiempos de desarrollo huevo–adulto? Asumimos en primer lugar estadios de huevo-larva-pupa y adulto con tiempos exponencialmente distribuidos (no es realista, pero opciones realistas en la ignorancia de la realidad, no existen)



## Información esencial no-disponible

- ▶ Desde los modelos es fácil ver que sin términos no-lineales no se puede trabajar, pero la visión a nivel de individuo (y no de ecosistema) predominante en biología invisibiliza a la no-linealidad.
- ▶ La competencia intra-específica se produce en el estado de larva. ¿Pero como es? Asumimos primero que es una mortalidad no-lineal (el efecto final debe ser la muerte... pero hay muchas formas de morir)
- ▶ Los estadios de desarrollo se pueden subdividir... pero cual es la estadística de tiempos de desarrollo huevo–adulto? Asumimos en primer lugar estadios de huevo-larva-pupa y adulto con tiempos exponencialmente distribuidos (no es realista, pero opciones realistas en la ignorancia de la realidad, no existen)



## Información esencial no-disponible

- ▶ Desde los modelos es fácil ver que sin términos no-lineales no se puede trabajar, pero la visión a nivel de individuo (y no de ecosistema) predominante en biología invisibiliza a la no-linealidad.
- ▶ La competencia intra-específica se produce en el estado de larva. ¿Pero como es? Asumimos primero que es una mortalidad no-lineal (el efecto final debe ser la muerte... pero hay muchas formas de morir)
- ▶ Los estadios de desarrollo se pueden subdividir... pero cual es la estadística de tiempos de desarrollo huevo–adulto? Asumimos en primer lugar estadios de huevo-larva-pupa y adulto con tiempos exponencialmente distribuidos (no es realista, pero opciones realistas en la ignorancia de la realidad, no existen)



# Primeros resultados

- ▶ (2003) Desarrollo de nuevos métodos de simulación para el problema de evolución por saltos al azar.
- ▶ ¿Donde están las no linealidades?
- ▶ El criterio de Christophers (1960) y el de Carter (1931).  
Criterio de habitat del modelo (2005)
- ▶ (2005) La temporada de oviposición está gobernada por la temperatura, y se reproduce bien en años de lluvias regulares.
- ▶ (2007) El vuelo reduce significativamente las probabilidades de extinción en las regiones marginales
- ▶ (2008) El dengue puede circular en la región metropolitana. El tamaño de la epidemia depende críticamente de la población de mosquitos y del día de arribo del virus (tres meses antes de la circulación “forzada” (no epidémica) del virus en BsAs)



# Primeros resultados

- ▶ (2003) Desarrollo de nuevos métodos de simulación para el problema de evolución por saltos al azar.
- ▶ ¿Donde están las no linealidades?
- ▶ El criterio de Christophers (1960) y el de Carter (1931).  
Criterio de habitat del modelo (2005)
- ▶ (2005) La temporada de oviposición está gobernada por la temperatura, y se reproduce bien en años de lluvias regulares.
- ▶ (2007) El vuelo reduce significativamente las probabilidades de extinción en las regiones marginales
- ▶ (2008) El dengue puede circular en la región metropolitana. El tamaño de la epidemia depende críticamente de la población de mosquitos y del día de arribo del virus (tres meses antes de la circulación “forzada” (no epidémica) del virus en BsAs)



## Primeros resultados

- ▶ (2003) Desarrollo de nuevos métodos de simulación para el problema de evolución por saltos al azar.
- ▶ ¿Donde están las no linealidades?
- ▶ El criterio de Christophers (1960) y el de Carter (1931).  
Criterio de habitat del modelo (2005)
- ▶ (2005) La temporada de oviposición está gobernada por la temperatura, y se reproduce bien en años de lluvias regulares.
- ▶ (2007) El vuelo reduce significativamente las probabilidades de extinción en las regiones marginales
- ▶ (2008) El dengue puede circular en la región metropolitana. El tamaño de la epidemia depende críticamente de la población de mosquitos y del día de arribo del virus (tres meses antes de la circulación “forzada” (no epidémica) del virus en BsAs)



## Primeros resultados

- ▶ (2003) Desarrollo de nuevos métodos de simulación para el problema de evolución por saltos al azar.
- ▶ ¿Donde están las no linealidades?
- ▶ El criterio de Christophers (1960) y el de Carter (1931).  
Criterio de habitat del modelo (2005)
- ▶ (2005) La temporada de oviposición está gobernada por la temperatura, y se reproduce bien en años de lluvias regulares.
- ▶ (2007) El vuelo reduce significativamente las probabilidades de extinción en las regiones marginales
- ▶ (2008) El dengue puede circular en la región metropolitana. El tamaño de la epidemia depende críticamente de la población de mosquitos y del día de arribo del virus (tres meses antes de la circulación “forzada” (no epidémica) del virus en BsAs)



## Primeros resultados

- ▶ (2003) Desarrollo de nuevos métodos de simulación para el problema de evolución por saltos al azar.
- ▶ ¿Donde están las no linealidades?
- ▶ El criterio de Christophers (1960) y el de Carter (1931).  
Criterio de habitat del modelo (2005)
- ▶ (2005) La temporada de oviposición está gobernada por la temperatura, y se reproduce bien en años de lluvias regulares.
- ▶ (2007) El vuelo reduce significativamente las probabilidades de extinción en las regiones marginales
- ▶ (2008) El dengue puede circular en la región metropolitana. El tamaño de la epidemia depende críticamente de la población de mosquitos y del día de arribo del virus (tres meses antes de la circulación “forzada” (no epidémica) del virus en BsAs)

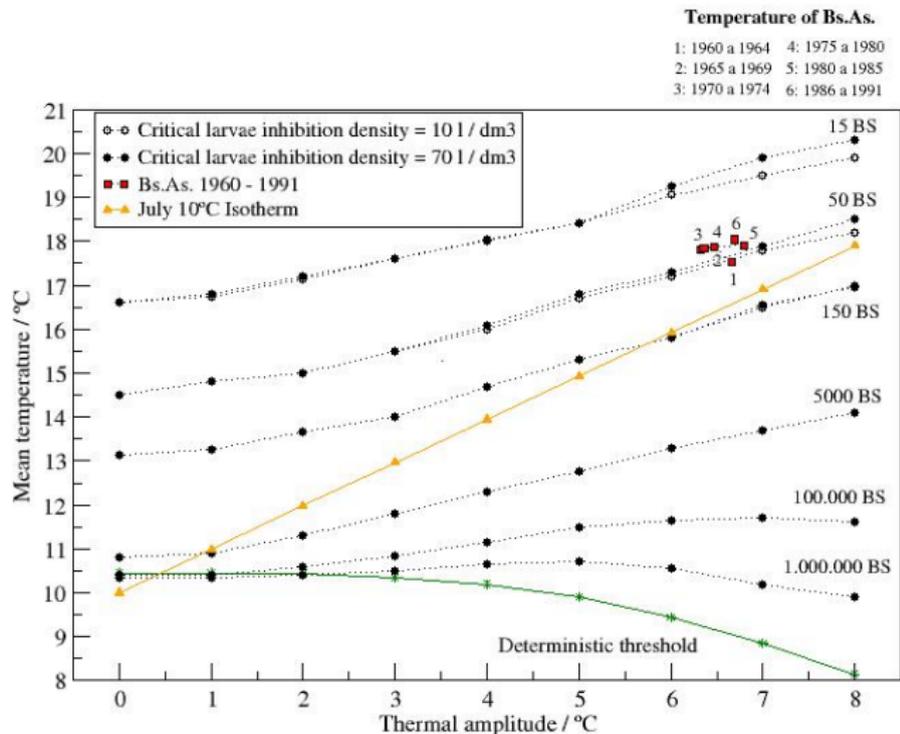


## Primeros resultados

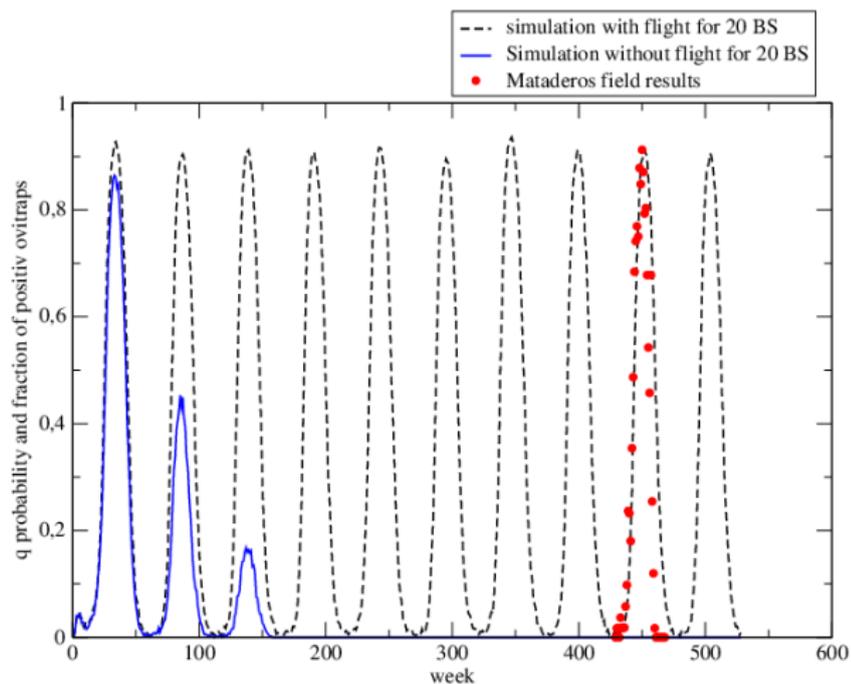
- ▶ (2003) Desarrollo de nuevos métodos de simulación para el problema de evolución por saltos al azar.
- ▶ ¿Donde están las no linealidades?
- ▶ El criterio de Christophers (1960) y el de Carter (1931).  
Criterio de habitat del modelo (2005)
- ▶ (2005) La temporada de oviposición está gobernada por la temperatura, y se reproduce bien en años de lluvias regulares.
- ▶ (2007) El vuelo reduce significativamente las probabilidades de extinción en las regiones marginales
- ▶ (2008) El dengue puede circular en la región metropolitana. El tamaño de la epidemia depende críticamente de la población de mosquitos y del día de arribo del virus (tres meses antes de la circulación “forzada” (no epidémica) del virus en BsAs)



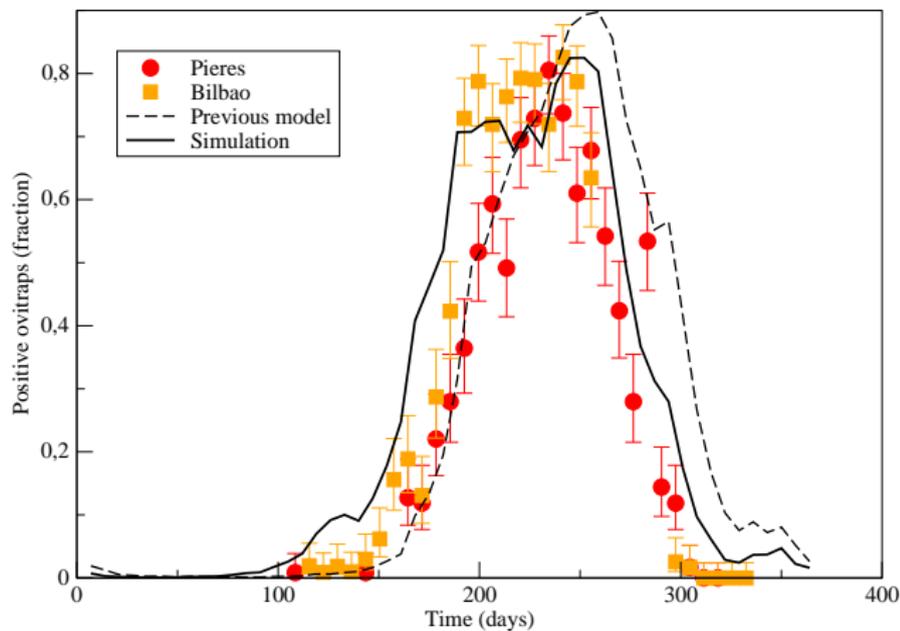
# Umbrales de extinción sin vuelo



# El vuelo mejora la probabilidad de pasar el invierno



# Temporada 2000-2001



# Pero...

En el 2008-2009 tuvimos sequía y hubo dengue El primer modelo no puede dar cuenta de temporadas secas y lluviosas.

Incorporar lluvias

La eclosión normal (lluvias) hace depender la mortalidad-efectiva del intervalo entre lluvias (raro!)

Aparece (2009) el trabajo de A Maciá (La Plata): influencia de la comida. El mecanismo no-lineal propuesto no es (totalmente) correcto.

El proceso de eclosión modelado no es correcto, hay demasiadas larvas-computacionales en invierno.

Se inician experimentos para estudiarlo en función de la Temperatura.

Incorporar la población comida (microbiota) a la descripción.



# Pero...

El primer modelo no puede dar cuenta de temporadas secas y lluviosas. **Incorporar llluvias**

La eclosión normal (lluvias) hace depender la mortalidad-efectiva del intervalo entre llluvias (**raro!**)

Aparece (2009) el trabajo de A Maciá (La Plata): influencia de la comida. **El mecanismo no-lineal propuesto no es (totalmente) correcto.**

El proceso de eclosión modelado no es correcto, hay demasiadas larvas-computacionales en invierno.

**Se inician experimentos para estudiarlo en función de la Temperatura.**

Incorporar la población comida (microbiota) a la descripción.



## Pero...

El primer modelo no puede dar cuenta de temporadas secas y lluviosas. **Incorporar llluvias**

La eclosión normal (lluvias) hace depender la mortalidad-efectiva del intervalo entre llluvias (**raro!**)

Aparece (2009) el trabajo de A Maciá (La Plata): influencia de la comida. **El mecanismo no-lineal propuesto no es (totalmente) correcto.**

El proceso de eclosión modelado no es correcto, hay demasiadas larvas-computacionales en invierno.

**Se inician experimentos para estudiarlo en función de la Temperatura.**

Incorporar la población comida (microbiota) a la descripción.



# Pero...

El primer modelo no puede dar cuenta de temporadas secas y lluviosas. **Incorporar llluvias**

La eclosión normal (lluvias) hace depender la mortalidad-efectiva del intervalo entre llluvias (**raro!**)

Aparece (2009) el trabajo de A Maciá (La Plata): influencia de la comida. **El mecanismo no-lineal propuesto no es (totalmente) correcto.**

El proceso de eclosión modelado no es correcto, hay demasiadas larvas-computacionales en invierno.

Se inician experimentos para estudiarlo en función de la Temperatura.

Incorporar la población comida (microbiota) a la descripción.



# Pero...

El primer modelo no puede dar cuenta de temporadas secas y lluviosas. **Incorporar llluvias**

La eclosión normal (lluvias) hace depender la mortalidad-efectiva del intervalo entre llluvias (**raro!**)

Aparece (2009) el trabajo de A Maciá (La Plata): influencia de la comida. **El mecanismo no-lineal propuesto no es (totalmente) correcto.**

El proceso de eclosión modelado no es correcto, hay demasiadas larvas-computacionales en invierno.

Se inician experimentos para estudiarlo en función de la Temperatura.

Incorporar la población comida (microbiota) a la descripción.



# Pero...

El primer modelo no puede dar cuenta de temporadas secas y lluviosas. **Incorporar lluvias**

La eclosión normal (lluvias) hace depender la mortalidad-efectiva del intervalo entre lluvias (**raro!**)

Aparece (2009) el trabajo de A Maciá (La Plata): influencia de la comida. **El mecanismo no-lineal propuesto no es (totalmente) correcto.**

El proceso de eclosión modelado no es correcto, hay demasiadas larvas-computacionales en invierno.

**Se inician experimentos para estudiarlo en función de la Temperatura.**

Incorporar la población comida (microbiota) a la descripción.



# Pero...

El primer modelo no puede dar cuenta de temporadas secas y lluviosas. **Incorporar lluvias**

La eclosión normal (lluvias) hace depender la mortalidad-efectiva del intervalo entre lluvias (**raro!**)

Aparece (2009) el trabajo de A Maciá (La Plata): influencia de la comida. **El mecanismo no-lineal propuesto no es (totalmente) correcto.**

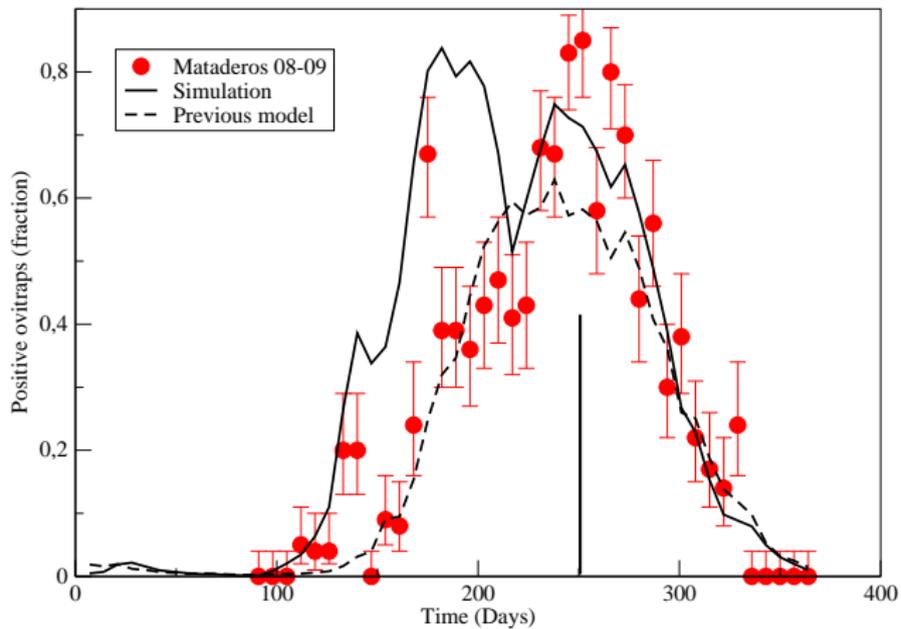
El proceso de eclosión modelado no es correcto, hay demasiadas larvas-computacionales en invierno.

**Se inician experimentos para estudiarlo en función de la Temperatura.**

Incorporar la población comida (microbiota) a la descripción.



# Durante la sequía



# Diálogo

- ▶ Cambiar mecanismo no-lineal de mortalidad a retraso en la pupación. (Varias iteraciones despues). Hay retraso en la pupación y aumento de mortalidad
- ▶ Es necesario conocer la estadística de tiempos de desarrollo. Hay dos experimentos pero son completamente contradictorios (Southwood et al. 1972 y Rueda et al. 1990).
- ▶ ¡Aprendemos a modelar cualquier distribución como suma de procesos exponenciales! (2011. Tasas lineales en las poblaciones)
- ▶ Buscamos la solución general de los procesos estocásticos por saltos en espacio de eventos. Encontramos solución formal y aproximaciones de orden arbitrario (2012).



# Diálogo

- ▶ Cambiar mecanismo no-lineal de mortalidad a retraso en la pupación. (Varias iteraciones despues). Hay retraso en la pupación y aumento de mortalidad
- ▶ Es necesario conocer la estadística de tiempos de desarrollo. Hay dos experimentos pero son completamente contradictorios (Southwood et al. 1972 y Rueda et al. 1990).
- ▶ ¡Aprendemos a modelar cualquier distribución como suma de procesos exponenciales! (2011. Tasas lineales en las poblaciones)
- ▶ Buscamos la solución general de los procesos estocásticos por saltos en espacio de eventos. Encontramos solución formal y aproximaciones de orden arbitrario (2012).



# Diálogo

- ▶ Cambiar mecanismo no-lineal de mortalidad a retraso en la pupación. (Varias iteraciones despues). Hay retraso en la pupación y aumento de mortalidad
- ▶ Es necesario conocer la estadística de tiempos de desarrollo. Hay dos experimentos pero son completamente contradictorios (Southwood et al. 1972 y Rueda et al. 1990).
- ▶ ¡Aprendemos a modelar cualquier distribución como suma de procesos exponenciales! (2011. Tasas lineales en las poblaciones)
- ▶ Buscamos la solución general de los procesos estocásticos por saltos en espacio de eventos. Encontramos solución formal y aproximaciones de orden arbitrario (2012).



# Diálogo

- ▶ Cambiar mecanismo no-lineal de mortalidad a retraso en la pupación. (Varias iteraciones despues). Hay retraso en la pupación y aumento de mortalidad
- ▶ Es necesario conocer la estadística de tiempos de desarrollo. Hay dos experimentos pero son completamente contradictorios (Southwood et al. 1972 y Rueda et al. 1990).
- ▶ ¡Aprendemos a modelar cualquier distribución como suma de procesos exponenciales! (2011. Tasas lineales en las poblaciones)
- ▶ Buscamos la solución general de los procesos estocásticos por saltos en espacio de eventos. Encontramos solución formal y aproximaciones de orden arbitrario (2012).



# Diálogo

- ▶ Re-análisis de datos. Las COHORTES existen en el laboratorio pero no en el ecosistema. El ambiente regula la distribución de tiempos de pupación (tanto en *Aedes aegypti* como en *Drosophila melanogaster*. Datos no analizados de Bonnier (1926) y Chiang (1950))
- ▶ El modelo estocástico de desarrollo que proponemos ajusta bien (con significación mayor que 0.1) los datos existentes (2012)
- ▶ ¿Qué sienten las larvas? ¿Densidad de comida o densidad de congéneres?

▶ Acorto



# Diálogo

- ▶ Re-análisis de datos. Las COHORTES existen en el laboratorio pero no en el ecosistema. El ambiente regula la distribución de tiempos de pupación (tanto en *Aedes aegypti* como en *Drosophila melanogaster*. Datos no analizados de Bonnier (1926) y Chiang (1950))
- ▶ El modelo estocástico de desarrollo que proponemos ajusta bien (con significación mayor que 0.1) los datos existentes (2012)
- ▶ ¿Qué sienten las larvas? ¿Densidad de comida o densidad de congéneres?

▶ Acorto



# Diálogo

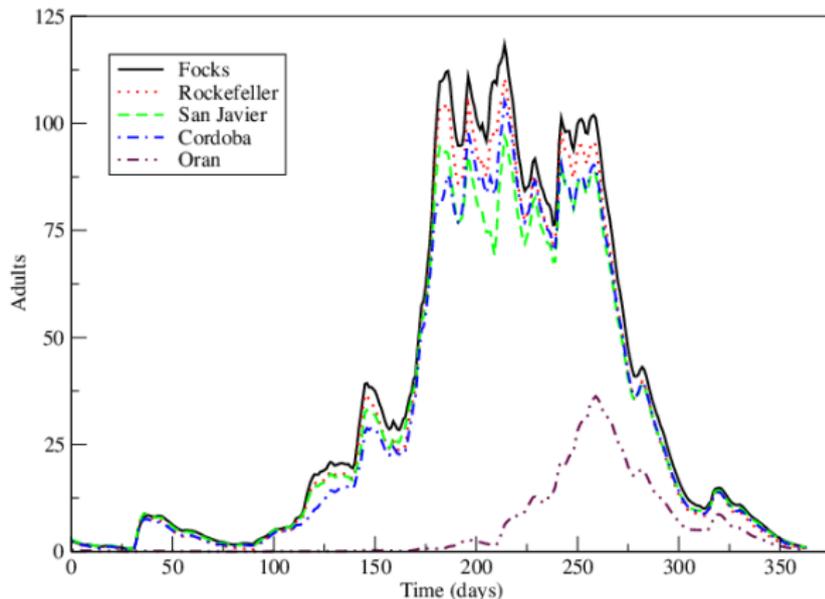
- ▶ Re-análisis de datos. Las COHORTES existen en el laboratorio pero no en el ecosistema. El ambiente regula la distribución de tiempos de pupación (tanto en *Aedes aegypti* como en *Drosophila melanogaster*. Datos no analizados de Bonnier (1926) y Chiang (1950))
- ▶ El modelo estocástico de desarrollo que proponemos ajusta bien (con significación mayor que 0.1) los datos existentes (2012)
- ▶ ¿Qué sienten las larvas? ¿Densidad de comida o densidad de congéneres?

▶ Acorto



## Sensibilidad a los parámetros

- ▶ Tejerina et al. (Córdoba 2009) y Grech et al (Córdoba, 2010) miden en laboratorio parámetros del ciclo de vida para huevos de distinta procedencia.
- ▶



## Discusión

- ▶ La sensibilidad está dada principalmente por la fecundidad diaria. Rango 1.8 – 11. Hay insensibilidad de la población de adultos a ciertas combinaciones de parámetros (deducidas analíticamente), pero otras variables (como el riesgo epidémico) son sensibles. No todo depende de todo, lo cual cuestiona la idea de “validación”.
- ▶ Rockefeller y Focks son cepas de laboratorio con fecundidad 10-11h/d (probablemente misma cepa medida en dos lugares distintos)
- ▶ Córdoba, San Javier y Orán rango 1.8-2.7 en laboratorio. Orán es la más baja.
- ▶ La sensibilidad es fuertemente no-lineal. Insensible a los excesos de fecundidad (el ambiente regula) pero muy sensible a la baja fecundidad.
- ▶ El ecosistema laboratorio y natural son distintos. **Hay que cambiar los protocolos de laboratorio.**
- ▶ Uno se puede equivocar mucho si trata de predecir en base al ambiente equivocado.



## Conclusiones

- ▶ Marchamos hacia una matematización de la biología.
- ▶ Esta marcha es un dialogo entre matemáticas y biología.
- ▶ Los modelos detectan anomalías que han estado a la vista por años pero fueron ignoradas.
- ▶ La biología controla la consistencia de los modelos con lo observable.
- ▶ Tanto la biología demanda nueva matemática como la matemática demanda nueva biología.
- ▶ **Todos trabajamos con conceptos. Los conceptos son hechos interpretados: teorías. Todos trabajamos con teorías. Algunas teorías son de hipótesis explícitas y revisables, integradoras y contrastables. Otras son ad-hoc. La biología en dialogo con la matemática y asistidas por otras ciencias se constituye en biología teórica.**
- ▶ **Toda ciencia en desarrollo es dialéctica (conjeturas y refutaciones), pero la explotación de la ciencia casi nunca lo es (ciencia normal en Kuhn)**

