

# Modelación de la interacción entomológica-climática de la transmisión de la malaria mediante dinámica de sistemas

Modeling entomological-climatic interaction of malaria transmission through system dynamics

DANIEL RUIZ<sup>1</sup>, GERMÁN POVEDA<sup>2</sup>, MARTHA LUCÍA QUIÑONES<sup>3</sup>, IVÁN DARÍO VÉLEZ<sup>3</sup>, GUILLERMO RÚA<sup>3</sup>, WILLIAM ROJAS<sup>4</sup>, JUAN SANTIAGO ZULUAGA<sup>4</sup>

Revista Colombiana de Entomología 29 (2): 191-201 (2003)

**Resumen.** Se ha desarrollado un modelo matemático en dinámica de sistemas para representar las interacciones entomológicas, epidemiológicas y climáticas de la transmisión de la malaria que conducen a brotes epidémicos de la enfermedad en el municipio de Nuquí, departamento del Chocó, sobre la costa pacífica colombiana. Las variables entomológicas exógenas consideradas relevantes para la representación de la incidencia han sido estimadas a partir de bioensayos y campañas de colecta de adultos (peri e intradomiciliarias). La transmisión del parásito entre las poblaciones de mosquitos y humanos durante la alimentación sanguínea ha sido representada a través de tres índices: Tasa de Inoculación Entomológica, Tasa Básica de Reproducción y Capacidad Vectorial, bajo diferentes escenarios de densidad de mosquitos. La representación de la fluctuación estacional de los vectores ha sido posible gracias a la implementación de dos módulos paralelos adicionales: disponibilidad de criaderos e interacciones predador-presa-recursos. El modelo ha sido aplicado para el período nov/1997-feb/2001 (1.200 días de horizonte de simulación), durante el cual los eventos El Niño y La Niña afectaron la hidroclimatología del país. El modelo se ha ejecutado para temperaturas y humedades relativas promedio diarias, así como valores totales diarios de precipitación registrados por una estación climatológica cercana. En el proceso de experimentación se consideraron diferentes escenarios de temperatura, además de los análisis de sensibilidad e inestabilidad. Los resultados obtenidos permiten concebir el modelo como una herramienta para el entendimiento de las relaciones ecológicas, entomológicas y epidemiológicas que conducen a los brotes epidémicos de la enfermedad.

**Palabras clave:** Simulación. Interacciones. Clima. Dinámica. Incidencia. Malaria.

**Summary.** A vector-borne disease model has been developed through system dynamics to represent the entomological, epidemiological and climatic interactions of malaria transmission conducive to disease outbreaks in Nuquí prone-region, Chocó province, along the Pacific coast. The entomological exogenous variables considered relevant for malaria incidence have been collected from laboratory experiments and field data (indoor and outdoor captures). The parasite transmission between linking mosquitoes and vertebrate host populations during a blood meal has been represented using three infectious disease models: the Entomological Inoculation Rate, the Basic Reproduction Rate and the Vectorial Capacity for diverse vector density scenarios. Considering a breeding place availability model and several predator-prey-food models allow us to represent the vectorial densities fluctuations observed during the fields campaigns. The comprehensive model has been applied to represent malaria incidence during the period Nov/1997-Feb/2001 (40 months, 1200 days simulation period), when both El Niño and La Niña events strongly affected the hydroclimatology of Colombia. The model has been run for observed climatic patterns such as mean daily temperatures, total daily precipitation records, and mean daily relative humidities gathered by a nearby climatological station. Diverse temperature scenarios have been considered to deepen the understanding of the entomological-climatic linkages conducive to malaria outbreaks. Sensitivity analysis and instabilities cases have been also studied during the experimentation-validation processes. Obtained results allow us to conclude that the model constitutes a promising tool to deepen the understanding of the ecological, entomological, and epidemiological linkages conducive to malaria outbreaks.

**Key words:** Simulation. Interactions. Climate. Dynamic. Incidence. Malaria.

1 Autor para correspondencia: Centro de Ciencia y Tecnología de Antioquia, Cra. 43A No. 01-204, Sede Proantioquia, Medellín, Colombia. Teléfono: (574) 268 30 00. Fax: (574) 266 53 74. A. A. 065252. E-mail: cdruiz@cta.org.co

2 Posgrado en Aprovechamiento de Recursos Hidráulicos, Facultad de Minas, Universidad Nacional de Colombia. Cr. 80 x Calle 65, Bloque M2-300, Medellín, Colombia. E-mail: gpoveda@perseus.unalmed.edu.co

3 Programa de Estudio y Control de Enfermedades Tropicales (PECET), Universidad de Antioquia. Cr 50A 63-85, Medellín. E-mail: martqp@yahoo.com

4 Corporación para Investigaciones Biológicas (CIB), Medellín. E-mail: wrojas@epm.net.co

## Introducción

La atención de recientes trabajos de investigación en hidroclimatología ha estado orientada al análisis de los posibles impactos en la salud humana de los cambios atmosféricos globales (Bouma y Van Der Kaay 1994; Bouma y Dye 1997; Martens *et al.* 1995a, 1995b, 1997a, 1997b; Martens 1997b, 1998; Patz 1998; Patz *et al.* 1998; Poveda y Rojas 1996, 1997; Poveda *et al.* 1999, 2001). Como posibles efectos indirectos mediados ecológicamente se consideran las enfermedades transmitidas por vectores biológicos, las enfermedades generadas por degradación de los cuerpos de agua y las deficiencias asociadas al agotamiento y deterioro de los cultivos de alimentos. La alteración de las incidencias, emergencias y distribuciones de enfermedades transmitidas por vectores biológicos, principales causas de morbilidad y mortalidad en regiones tropicales, parece responder a cambios en la temperatura y la precipitación que influyen el comportamiento (frecuencia de alimentación sanguínea) y la distribución geográfica de vectores (dispersión en áreas que restringen su desarrollo), así como favorecen la incubación de los parásitos dentro de los mismos (en tasas de reproducción y maduración). Las enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos vectores (malaria, dengue, fiebre amarilla y algunos casos de encefalitis), son consideradas las más afectadas debido al cambio climático global.

La malaria, enfermedad infecciosa con mayor prevalencia en regiones tropicales, le quita la vida a 3.000 individuos diariamente, en su gran mayoría niños (Epstein 2000). Algunos modelos proyectan que para el final del siglo XXI, el calentamiento atmosférico global extenderá la zona de transmisión potencial de la enfermedad de un 45% de la población mundial a un área con un 60% de la misma (Martens 1997). Aunque esta expansión se ajusta ciertamente a las predicciones, la causa de tal desarrollo no puede estar estrictamente asociada al cambio climático global. Otros factores pueden estar también relacionados, tales como el deterioro del medio ambiente -favorece la proliferación de la población de mosquitos-, la suspensión o disminución de las medidas de control de mosquitos y otros programas de salud pública, y el incremento en las resistencias a la droga y el uso de pesticidas. Sin embargo, la hipótesis del cambio climático global y su contribución a la transmisión de las enfermedades infecciosas, ha adquirido aún más fuerza.

Ahora, si se desarrollan los mecanismos necesarios para entender las relaciones clima-enfermedades infecciosas, vía profundización en las interacciones entomológicas-climáticas de la transmisión, es posible diseñar campañas futuras de con-

trol y erradicación soportadas en señales de alerta temprana. Es así como el principal objetivo de este trabajo consistió en desarrollar un modelo matemático en dinámica de sistemas para representar la transmisión de la malaria y tratar de entender las relaciones existentes entre los brotes epidémicos y los patrones climáticos (haciendo particular énfasis en la ocurrencia de la fase cálida del evento, el Niño-Oscilación del Sur).

Los modelos abstractos ya han suscitado interés a nivel mundial, resaltándose los trabajos publicados por Aracil y Toro (1988, 1993), Aron y May (1982), Blower *et al.* (1996, 1998), Blower y Gerberding (1998), Dietz (1988), Dyner (1993), Garrett-Jones (1964), Haile (1989), McKenzie *et al.* (1998), MacDonald (1957) y Martens (1997). Teniendo como base las fortalezas y debilidades de los modelos mencionados, el trabajo que se ha desarrollado ha concentrado sus esfuerzos en torno a los siguientes puntos fundamentales: (1) profundización en el ciclo de transmisión de la enfermedad, con el fin de definir los estados más relevantes y las variables endógenas que son altamente influenciadas por variables climáticas; (2) profundización en la ecología del vector, sus patrones de comportamiento, hábitos alimenticios y variables entomológicas relevantes, haciendo especial énfasis en sus relaciones con el clima; (3) análisis de viabilidad de hábitat de reproducción para el desarrollo de la población de mosquitos en sus estados preimaginales; (4) representación de interacciones de las larvas del vector con sus predadores naturales; (5) recopilación de información entomológica de campañas de colecta de adultos y bioensayos, e información epidemiológica levantada en el horizonte de tiempo seleccionado; (6) análisis de escenarios alternos que consideren variaciones en densidad vectorial, modelos de interacción, incrementos y disminuciones en las series climáticas observadas, entre otras; (7) análisis de situaciones de inestabilidad generadas debido a cambios repentinos de algunas variables exógenas del modelo; (8) análisis de sensibilidad para la posterior determinación de los parámetros que provocan variaciones apreciables en los resultados; y (9) detección de las limitaciones del modelo con miras a concentrar futuros esfuerzos.

## Metodología

**Módulo principal.** Partiendo de la concepción sistémica de la malaria, se conciben tres componentes fundamentales: población de mosquitos (vectores biológicos), población de humanos (hospederos vertebrados) y patrones climáticos. Estos últimos controlan únicamente la interacción entre las poblaciones mencionadas (alimentación sanguínea), la ecología del vector y la disponibilidad de nichos larvarios para el desarrollo de la pobla-

ción de mosquitos en sus estados pre-imaginales.

En la figura 1 se presenta la concepción sistémica de la fase asexual endógena (esquizogonia) en el hospedero vertebrado. Se ignora, en una primera aproximación, la esquizogonia exo-eritrocítica secundaria, hecho que limita la utilización del modelo para la representación de la transmisión de la malaria por *Plasmodium falciparum*. Un hospedero susceptible pasa al estado infectado porque se lleva a cabo una alimentación sanguínea por parte de un vector adulto hembra del género *Anopheles* en estado infeccioso, que inocula esporozoítos en su torrente sanguíneo. Un hospedero pasa del estado infectado al estado infeccioso, en el momento en que culminan las fases intrahepática (sólo la esquizogonia pre-eritrocítica primaria) y sanguínea (esquizogonia eritrocítica) de la infección. En el estado infeccioso, el ser humano posee formas diferenciadas sexualmente (gametocitos) en su sangre y puede transmitir la enfermedad a otra persona si se produce una nueva alimentación sanguínea de un vector adulto hembra susceptible. El progresivo incremento de la parasitemia (como resultado de los múltiples ciclos eritrocíticos) genera un control por la respuesta inmune del hospedero. En este momento, el individuo ingresa al estado inmune. Finalmente, la pérdida progresiva de inmunidad hace retornar al hospedero al estado susceptible.

En la figura 2 se presenta la concepción sistémica de la fase sexual exógena (esporogonia) en el mosquito hospedero. Un vector adulto hembra pasa del estado susceptible al estado infectado cuando se alimenta de un hospedero humano que se encuentra en estado infeccioso e ingiere los gametocitos viables presentes en su torrente sanguíneo. El vector finalmente ingresa al estado infeccioso cuando se culmina el ciclo esporogónico (que es controlado fundamentalmente por la temperatura). Como se pretende representar la densidad vectorial en las múltiples interacciones del sistema, se consideran los cuatro estados adicionales de la población de mosquitos: tres estados preimaginales (huevos, larvas y pupas) y un estado imaginal (imago macho).

En la figura 3 se presenta el esquema general (macro-diagrama de interacciones) del modelo desarrollado. Se utiliza un modelo matemático continuo dinámico soportado en el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, presentadas a continuación y que se resuelven por el método numérico Runge-Kutta IV. Cabe notar, que las ecuaciones para la representación de la ecología del vector están aún en proceso de elaboración y gran parte de los parámetros están siendo estimados gracias a la información de campo y bioensayos.

$$\begin{aligned} \frac{d(H)}{dt} &= T_1(f_L) \cdot f_L \cdot f_{L,S} \cdot \left( V_r \cdot R_{po} \cdot \left( \frac{A-M}{A-M+V_r} \right) \right)_{Fl} - \frac{H \cdot \phi_e}{k_e} - H \cdot (1-\phi_e) \cdot T_2(H) \\ \frac{d(L)}{dt} &= \frac{H \cdot \phi_e}{k_e} - \frac{L \cdot \phi_p}{k_p} - 1.50 \cdot L \cdot (1-\phi_p) \cdot T_3(L) - a_S \cdot L \cdot PD \\ \frac{d(PD)}{dt} &= b_p \cdot L \cdot PD - m_p \cdot PD \\ \frac{d(PU)}{dt} &= \frac{L \cdot \phi_p}{k_p} - PU \cdot \left[ (1-\phi_g)(1-p_g) + (1-\phi_m)p_g \right] \cdot T_4(PU) - \frac{PU \cdot \phi_m \cdot p_g}{k_{em}} - \frac{PU \cdot \phi_h \cdot (1-p_g)}{k_{em}} \\ \frac{d(A-M)}{dt} &= \frac{PU \cdot \phi_m \cdot p_g}{k_{em}} - A-M \cdot (1-p) \\ \frac{d(VS)}{dt} &= \frac{PU \cdot \phi_h \cdot (1-p_g)}{k_{em}} - 1.50 \cdot VS \cdot (1-p) - VS \cdot a \cdot \frac{HUF}{P_{hu}} \\ \frac{d(VI)}{dt} &= VS \cdot a \cdot \frac{HUF}{P_{hu}} - 1.50 \cdot VI \cdot (1-p) - \frac{VI}{n} \\ \frac{d(VF)}{dt} &= \frac{VI}{n} - 1.50 \cdot VF \cdot (1-p) \\ \frac{d(HUS)}{dt} &= R_{na} \cdot HUS + \gamma \cdot HUM - \frac{1}{4} \cdot R_{mo} \cdot HUS - VC \cdot \frac{HUF}{P_{hu}} \cdot HUS \\ \frac{d(HUI)}{dt} &= VC \cdot \frac{HUF}{P_{hu}} \cdot HUS - [HUI]_{k_w+k_v} - \frac{1}{4} \cdot R_{mo} \cdot HUI \\ \frac{d(HUF)}{dt} &= [HUI]_{1-(k_w+k_v)} - V \cdot HUF - \frac{1}{4} \cdot R_{mo} \cdot HUF \\ \frac{d(HUM)}{dt} &= V \cdot HUF - \gamma \cdot HUM - \frac{1}{4} \cdot R_{mo} \cdot HUM \end{aligned}$$

**Huevos (H).** La variable de estado 'huevos' de la población de mosquitos incrementará su número por la oviposura (primer término), disminuirá por la eclosión o desarrollo a larvas (segundo término) y disminuirá por mortalidad de una cohorte de huevos (tercer término). Se asume que la oviposura se produce en oleadas de vectores adultos hembra que depositan sus huevos en pulsos asociados al ciclo de ovoposición Fl. El número de huevos depositados dependerá del número total de vectores adultos hembra disponibles en el instante de tiempo  $V_r$ , la tasa de postura  $R_{po}$  (huevos/vector) y la probabilidad de una fecundación satisfactoria (suponiendo una probabilidad de encuentro con un imago macho). Las funciones tabuladas  $f_L$  y  $f_{L,S}$  representan las viabilidades de los hábitat de reproducción en una determinada zona para el desarrollo de la especie en sus estados preimaginales. La primera de ellas denota la disponibilidad de criaderos (nivel entre 90 y 100% de capacidad más de 12-15 días consecutivos) de 10, 20, 30, 40, 50 y 60 mm de capacidad, previa asignación de ponderaciones de acuerdo con una preferencia por parte de las hembras a ovopositar. La segunda mencionada representa la NO viabilidad de tales criaderos gracias a una lógica binaria [0,1]: 0, si el criadero excede 2 días consecutivos seco; y 1, si tiene disponibilidad del recurso, independientemente del nivel en el cual se encuentre.  $T_1(f_L)$  denota el factor multiplicador de la tasa de oviposura, función de la disponibilidad del criadero o nicho larvario. La eclosión de huevos estará controlada por la eficiencia y el rezago en la eclosión. La mortalidad incluirá el factor multiplicador  $T_2(H)$  con miras a considerar fenómenos sociales.

**Larvas (L).** La variable de estado 'larvas' de la población de mosquitos incrementará su número por la eclosión de huevos (primer término), disminuirá por pupación o desarrollo a pupas (segundo término), disminuirá por mortalidad de una cohorte (tercer término), y disminuirá por predación por parte de un predador natural PD (último término).

**Pupas (PU).** La variable de estado 'pupas' de la población de mosquitos incrementará su número por pupación de las larvas (primer término), disminuirá por mortalidad de una cohorte (segundo término), y disminuirá por la emergencia de adultos macho y adultos hembra, respectivamente (tercer y cuarto términos).

**Adultos Machos (A\_M).** La variable de estado 'adultos machos' de la población de mosquitos incrementará su número por la emergencia satisfactoria de pupas (primer término) que generan adultos machos y disminuirá por la mortalidad diaria de imagos (segundo término).

**Vectores Susceptibles (VS).** La variable de estado 'adultos hembra susceptibles o vectores susceptibles' incrementará su número por la emergencia satisfactoria de pupas (primer término) que generan adultos hembras, disminuirá por la mortalidad diaria de imagos (segundo término), y disminuirá porque se infectan luego de alimentaciones sanguíneas en una proporción de humanos en estado infeccioso -de la totalidad de la población en riesgo- (tercer término).

**Vectores Infectados (VI).** La variable de estado 'adultos hembras infectadas o vectores infectados' incrementará su número gracias al conjunto de vectores sus-

ceptibles que se alimentan de humanos en estado infeccioso e ingieren gametocitos de sus torrentes sanguíneos (primer término), disminuirá por la mortalidad diaria de imagos (segundo término) y disminuirá por aquellos vectores en cuyo interior ha culminado el período de incubación del parásito o ciclo esporogónico (tercer término).

**Vectores Infecciosos (VF).** La variable de estado 'adultos hembras en estado infeccioso o vectores infecciosos' incrementará su número por los vectores infectados en cuyo interior ha culminado el período de incubación (primer término) y disminuirá por la mortalidad diaria de imagos (segundo término).

**Humanos Susceptibles (HUS).** La variable de estado 'humanos susceptibles' incrementará su número por natalidad de individuos (primer término) y por el conjunto de humanos que estando en estado inmune, perdieron su inmunidad a una tasa básica dada (segundo término). Asumiendo que no se presenta una re-exposición, la inmunidad perdura por un período fijo de tiempo: la tasa básica de pérdida de inmunidad es 0.67/año, correspondiente a una duración promedio de inmunidad de 1.5 años (Aron y May 1982).

La variable de estado 'humanos susceptibles' disminuirá por mortalidad natural de individuos (tercer término) y por aquellos individuos que son infectados durante la alimentación sanguínea de vectores adulto hembra en estado infeccioso (inoculación de esporozoitos).

**Humanos Infectados (HUI).** La variable de estado 'humanos infectados' incrementará su número por aquellos individuos susceptibles que reciben una inoculación de esporozoitos durante la alimentación sanguínea de vectores adulto hembra en estado infeccioso (primer término) y disminuirá por culminación de la esquizogonía (fases intrahepática  $K_{in}$  y sanguínea de la infección  $K_{sp}$ ) en aquellos individuos que estaban infectados (segundo término), y por mortalidad natural de hospederos (tercer término).

**Humanos en Estado Infeccioso (HUF).** La variable de estado 'humanos en estado infeccioso' incrementará por la culminación de la esquizogonía en humanos infectados (primer término), disminuirá por el control del proceso de parasitemia por la respuesta inmune del hospedero (asumiendo que no se presenta una re-exposición, la infección perdura por un período fijo de tiempo -promedio de 3 años infectado por *P. vivax* y 1 año por *P. falciparum* cuando el paciente permanece sin tratamiento-) y disminuirá por la mortalidad natural de individuos (tercer término).

**Humanos en Estado Inmune (HUM).** La variable de estado 'humanos en estado inmune' incrementará su número por el control del proceso de parasitemia en hospederos infecciosos (primer término), disminuirá por la pérdida de inmunidad de cohortes de hospederos (segundo término) y disminuirá por mortalidad natural de individuos (tercer término).

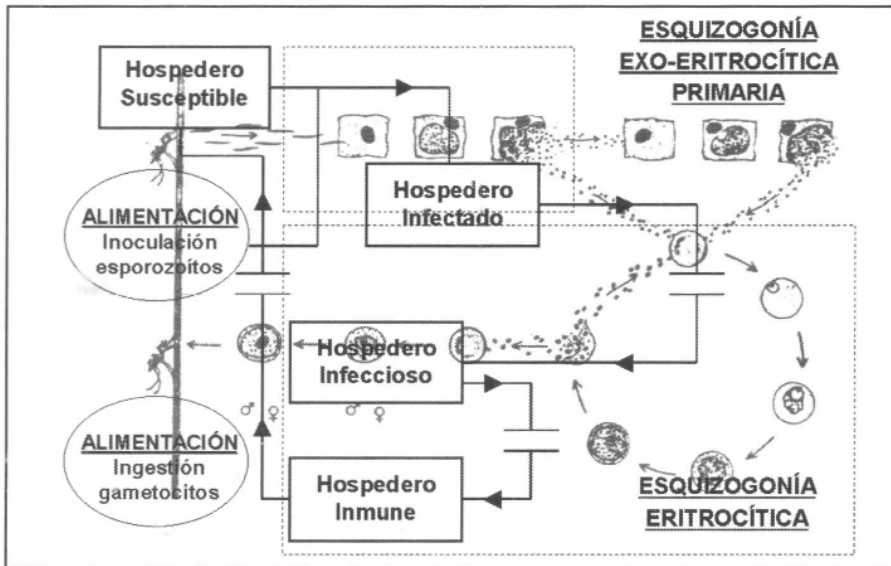


Figura 1. Concepción sistémica de la esquizogonía. La flecha continua entre los dos primeros estados representa la transferencia de la totalidad de información. Las flechas discontinuas, los retardos en las transferencias de material.

La descripción de las variables se presenta en las tablas 1, 2 y 3, respectivamente, para las componentes 'población de mosquitos' y 'población de hospederos', así como los diferentes modelos de interacción utilizados.

En el proceso de calibración de las variables de interacción se utilizan la tasa diaria de picadura a seres humanos estimada en campo a partir de campañas de colecta de adultos (intra y peridomiciliaria), la densidad vectorial calculada por el modelo matemático previa representación de la ecología del vector, la densidad crítica necesaria para mantener la transmisión (Dietz 1988), y densidades constante y variable (previa consideración de fluctuaciones estacionales).

**Módulo de disponibilidad de criaderos.** Se construyeron, vía lógica difusa, unas funciones tabuladas exógenas al módulo principal que representaban las fluctuaciones de nivel en criaderos de diferente capacidad (viabilidad de los hábitat de reproducción en cuanto a la disponibilidad del

Tabla 1. Descripción de variables de la componente población de mosquitos.

VARIABLES DE ESTADO	NOTACIÓN	DESCRIPCIÓN	VALORES ASUMIDOS
Huevos	H [individuos]	H	H (0) = 64200
Larvas	L [individuos]	L	L (0) = 3000
Pupas	PU [individuos]	PU	PU (0) = 2000
Adultos machos	A_M [individuos]	A_M	A_M (0) = 1000
Adultos hembras susceptibles	VS [individuos]	VS	VS (0) = 24700
Adultos hembras infectadas	VI [individuos]	VI	VI (0) = 2
Adultos hembras infecciosas	VF [individuos]	VF	VF (0) = 1
<b>VARIABLES EXÓGENAS</b>			
Especie de vector en consideración			<i>A. albimanus</i>
Eficiencia en la eclosión	$\phi_e$ [dec]	EF_E	f(Temperatura)
Rezago en la eclosión	$k_e$ [días]	R_E	f(Temperatura)
Eficiencia en la pupación	$\phi_p$ [dec]	EF_PUP	f(Temperatura)
Rezago en la pupación	$k_p$ [días]	R_PUP	f(Temperatura)
Eficiencia de natalidad de machos	$\phi_m$ [dec]	E_N_M	f(Temperatura)
Eficiencia de natalidad de hembras	$\phi_h$ [dec]	E_N_V	f(Temperatura)
Probabilidad de ser macho	$p_g$ [dec]	P_G	0.50
Rezago en la emergencia	$k_{em}$ [días]	R_EM	f(Temperatura)
Tasa de paridad	$R_{pa}$ [%]	PAR	f(Temperatura)
Especie de parásito en consideración			<i>P. falciparum</i>
Índice de sangre humana	HBI [dec]	HBI	f(Especie de vector)
Tasa de postura	$\rho_o$ [huevo/vector]	T_P	f(Temperatura)
Número de grados-día requeridos para digestión de porción de sangre ingerida	Dbd [°C día]		f(Humedad relativa)
Mínima temperatura requerida para la digestión de la alimentación sanguínea	$T_{min}$ [°C]		9.9
Número de grados-día requeridos para el desarrollo del parásito	Dm [°C día]		f(Especie de parásito)
Mínima temperatura requerida para el desarrollo del parásito	$T_{min, p}$ [°C]		f(Especie de parásito)
<b>FUNCIONES TABULADAS</b>			
Factor multiplicador tasa de ovipositura	$T_1$ [dec]	OVI_M	$f(f_L)$
Factor multiplicador mortalidad huevos	$T_2$ [dec]	M_H_M	$f(H)$
Factor multiplicador mortalidad larvas	$T_3$ [dec]	M_L_M	$f(L)$
Factor multiplicador mortalidad de pupas	$T_4$ [dec]	M_PU_M	$f(PU)$
<b>VARIABLES ENDÓGENAS</b>			
Ciclo de ovoposición	FI [días]	FI	$f(Temperatura, Dbd, \bar{T}_{min})$
Tasa de supervivencia diaria	$R_p$ [dec]	T_S	$f(R_{pa}, FI)$
Esperanza de vida	E [días]	E_S	$f(Rp)$
Probabilidad de supervivencia diaria	p [dec]	P_S	$f(Temperatura)$
Esporogonía (período de incubación)	n [días]	PIE	$f(Temperatura, Dm, \bar{T}_{in,p})$
Número de alimentaciones sanguíneas	a [1/día]	a	$f(FI, HBI)$
Vectores totales	$V_t$ [individuos]	$V_T$	$f(VS, VI, VF)$
			$Dbd / (T-T_{min})$ $(R_{pa} / 100) ^ (1 / FI)$ $1 / [-LN(R_p)]$ $EXP[-1 / (-4.4 + 1.31 * T - 0.03 * T^2)]$ $Dm / (T-T_{min,p})$ $HBI / FI$ $VS + VI + VF$

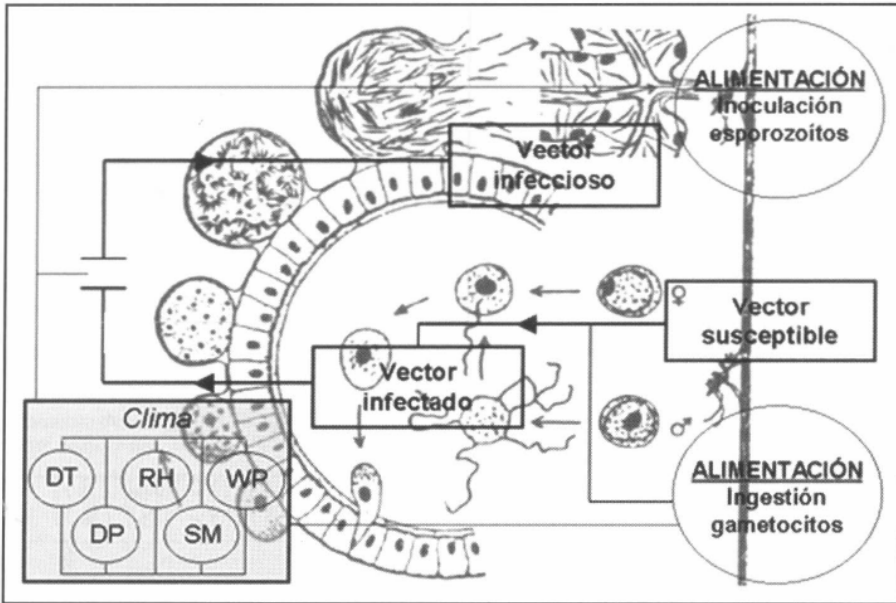


Figura 2. Concepción sistémica de la esporogonia.

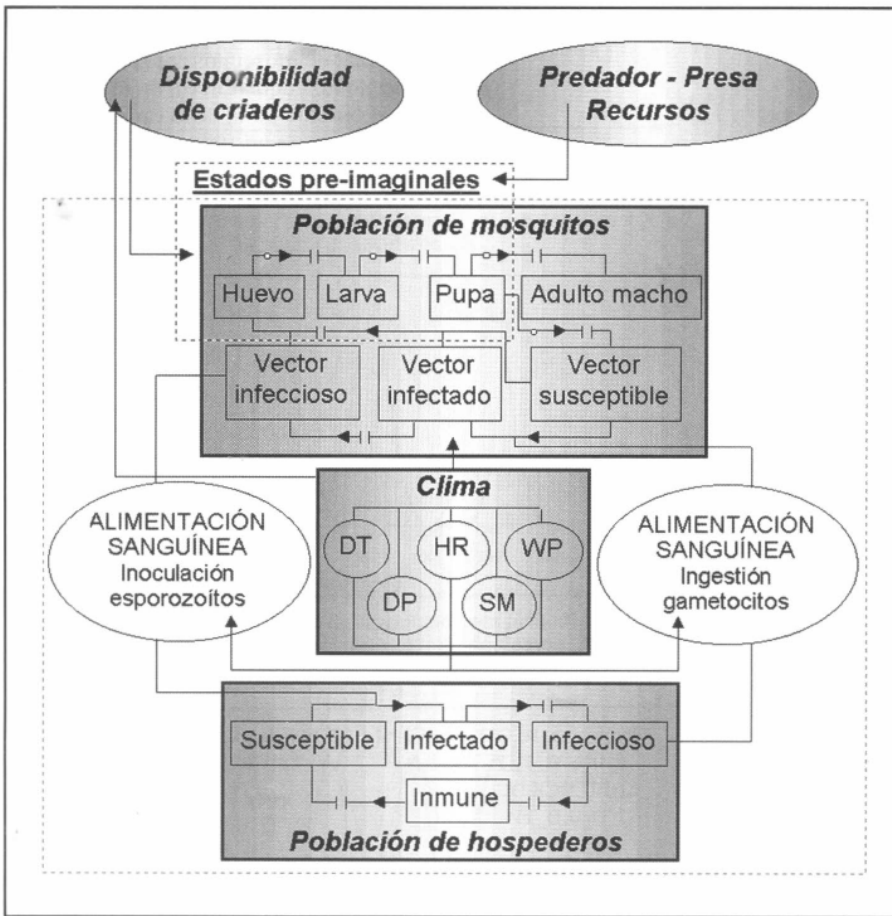


Figura 3. Macro-diagrama de interacción. Los óvalos laterales denotan los mecanismos de transmisión (interacción entre poblaciones vía alimentación sanguínea). Los óvalos superiores, los módulos paralelos al modelo principal que afectan los estados preimaginales de la población de mosquitos. En las flechas discontinuas, los pequeños círculos denotan las regulaciones en las transferencias de material: eficiencias de eclosión, pupación y emergencia. Las variables DT, HR, WP, DP y SM denotan, respectivamente, los valores medios diarios de temperatura, valores medios diarios de humedad relativa, patrón de vientos (en velocidad y dirección), valores totales diarios de precipitación y humedad del suelo. En una primera fase se consideran únicamente las variables climáticas DT, HR y DP.

recurso hídrico) y afectaban la tasa de ovipostura en la componente población de mosquitos. Se asumieron unos criaderos tipo embalse sometidos a precipitación observada, evaporación calculada por diferentes metodologías (Fig. 4) e infiltración. Se requirió de la estimación del número de días consecutivos que un criadero de una lámina dada, partiendo de una determinada capacidad inicial, y sometido a las tres variables mencionadas anteriormente, permaneció en un nivel de interés. Como de forma general los *Anopheles* prefieren las aguas frescas libres de materia orgánica (caso analizado *Anopheles albimanus*), se determinó el número de días consecutivos (que requiere una cohorte de huevos para adelantar todos sus estados preimaginales y alcanzar la emergencia) que un determinado criadero permaneció lleno (90-100% de capacidad) cuando se sometió a flujo neto de agua (diferencia entre precipitación observada, evaporación real estimado e infiltración constante). El óptimo de un determinado criadero se alcanza si permanece entre el 90 y 100% de su capacidad por lo menos 12-15 días consecutivos (Fig. 5). Finalmente, como los huevos de la gran mayoría de *Anopheles* no pueden sobrevivir luego de la desecación, se asumió que el criadero no garantizaba el desarrollo de la especie en sus estados preimaginales si excedía 2 días consecutivos SECO.

**Módulo de interacciones predador-presa-recursos.** Se representaron las interacciones entre los estados preimaginales de la población de mosquitos (principalmente larvas) y sus predadores naturales. Se consideró en una primera aproximación el modelo tipo Lotka-Volterra (Lotka 1925; Volterra 1926), integrándolo al sistema de ecuaciones diferenciales principal (Fig. 6). Los parámetros de los demás modelos analizados [(predador-presa tipo Henize (1971), presa-recursos tipo Kaibab III (Aracil y Toro 1993), modelo ecológico con forzamiento externo (Fig. 7) (Aracil y Toro 1993) y sistema ecológico autónomo (Fig. 8) (Aracil y Toro 1993)] están siendo calibrados vía bioensayos en los laboratorios del proyecto.

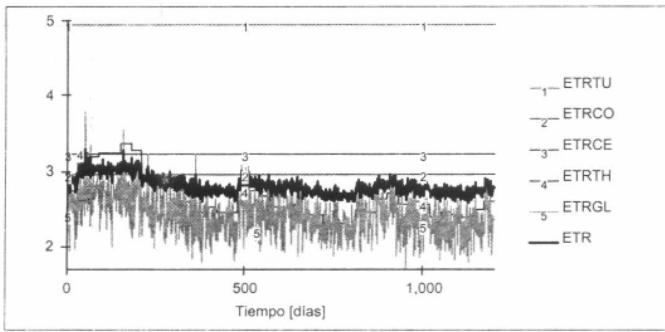
**Simulación.** Se representó la incidencia de malaria por *P. falciparum* en el municipio de Nuquí, departamento del Chocó, costa pacífica colombiana (Fig. 9), para el período 01/nov/1997-28/feb/1999. Las mediciones entomológicas en campo (tasas de picadura intra y peridomiliaria, tasas de paridad y número de larvas capturadas en criaderos (Fig. 10)) se adelantaron en conjunto con la Universidad de Antioquia y la Corporación para Investigaciones Biológicas; la información hidrometeorológica (valores medios diarios de temperatura [°C], valores medios diarios de humedad relativa [%] y registros totales diarios de precipitación (Fig. 11) se recopiló por la estación climatológica 5601503 Amargal (Arusí, 05°36'N, 77°30'W, 30 msnm), operada por el IDEAM para el período 01/nov/1997-28/feb/2001 (40 meses de registros, 1.200 días de ho-

**Tabla 2.** Descripción de variables de la componente población de hospederos

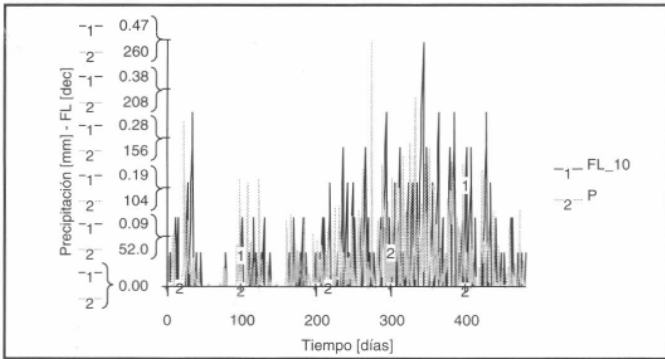
NOTACIÓN		DESCRIPCIÓN	VALORES ASUMIDOS
<b>VARIABLES DE ESTADO</b>			
Humanos susceptibles	HUS [individuos]	HUS	HUS (0) = 2345
Humanos infectados	HUI [individuos]	HUI	HUI (0) = 20
Humanos infecciosos	HUF [individuos]	HUF	HUF (0) = 111
Humanos inmunes	HUM [individuos]	HUM	HUM (0) = 1
<b>VARIABLES EXÓGENAS</b>			
Tasa de natalidad	$R_{na}$ [día]	$R_{na}$	No evolución demográfica 0.00
Tasa de mortalidad	$R_{mo}$ [día]	$R_{mo}$	No evolución demográfica 0.00
Duración promedio inmunidad	$\tau$ [años]	$\tau$	15
<b>VARIABLES ENDÓGENAS</b>			
Población en riesgo	$P_{hu}$ [individuos]	$P_{hu}$	f(HUS HUI HUF HUM) HUS + HUI + HUF + HUM
Fase intrahepática	$k_{in}$ [días]	$k_{in}$	f(Especie de parásito) 6
Ciclo eritrocitario	$k_{er}$ [días]	$k_{er}$	f(Especie de parásito) 2
Prevalencia	$I^*$ [dec]	<b>Prev</b>	f(HUF, $P_{hu}$ ) HUF / $P_{hu}$
Duración promedio infección	$v$ [años]	$\nu$	f(Especie de parásito) 1
Período infeccioso promedio	$1/V$	$P_F$	f(HUF, $v$ , VC, $R_{hu}$ ) [EXP { VC * (HUF / $R_{hu}$ ) * $v$ } - 1] / [VC * (HUF / $R_{hu}$ ) ]
Período inmune promedio	$1/\gamma$	$P_M$	f(HUF, $\tau$ , VC, $P_{hu}$ ) [EXP { VC * (HUF / $R_{hu}$ ) * $\tau$ } - 1] / [VC * (HUF / $R_{hu}$ ) ]

**Tabla 3.** Descripción de variables de los modelos de interacción

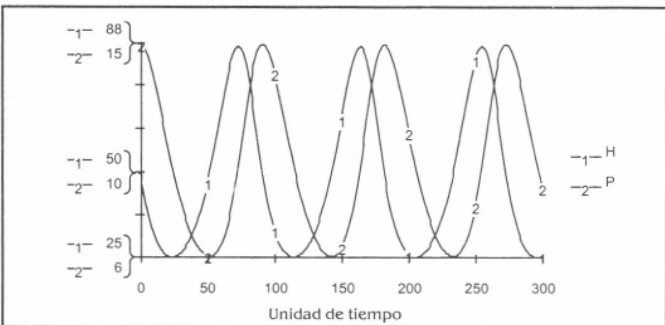
NOTACIÓN		DESCRIPCIÓN	VALORES ASUMIDOS
<b>VARIABLES EXÓGENAS</b>			
Interacción		I_P	(0) Método de Capacidad Vectorial
Calibración		Cal	(4) Densidad asumida constante, $D_0$
Tasa de picadura a hospederos	$ma$ [picadura/persona/noche]	HBD	Número total de mosquitos capturados en el Municipio de Nuquí, Chocó, en el período 6:00-9:00 p.m., de la campaña peridomiliar marzo/1998-febrero/2001
Tasa de esporozoitos	$s$ [dec]	SR	0.07
Proporción de hembras infectadas realmente infectantes o eficiencia con la cual un vector en estado infeccioso infecta un hospedero susceptible (Martens 1997)	$b$ [dec]	$b$ ó $S_H$	1.00
Proporción de la población infectada que ha recibido una sola inoculación infectada y que vuelve al estado no infectado en 1 día	$r$ [dec]	$r$	0.025
Eficiencia con la cual un hospedero humano en estado infeccioso infecta un vector susceptible (Martens 1997)	$c$ [dec]	$S_V$	1.00
Función, asumida constante, que incorpora la tasa de recuperación en el hombre	$C1$ [dec]	$C1$	1.00
<b>VARIABLES ENDÓGENAS</b>			
Densidad crítica	DCR [mosquitos/hombre]	DCR	f(b,c,a, p, n, C1)
Densidad calculada	DC [mosquitos/hombre]	DC	f(HBI, $V_t$ , $P_{hu}$ ) $C1 * [ (-LN p) / (b * c * a^2 * p^n) ]$ $(V_t * HBI) / P_{hu}$
Parámetro de calibración (VC)	KI		f(HBD,DCR,DC, $D_0, D_1$ ) $D_0$
Tasa de inoculación entomológica	EIR [picaduras infectivas/persona/noche]	EIR	f(m,a,s,b) $ma * s * b$
Tasa de reproducción básica			
Número total de infecciones secundarias distribuidas en la comunidad a partir de un único caso primario no inmune	$Z$	$Z$	f(m,a,b,p,n,r) $m * a^2 * b * p^n / (r * (-LN p))$
Capacidad vectorial	VC [picaduras infectivas/persona/noche]	VC	f(HBI, FI, p, KI, n) $KI * [ (HBI / FI)^2 ] * (p^n) / [ -LN (p) ]$



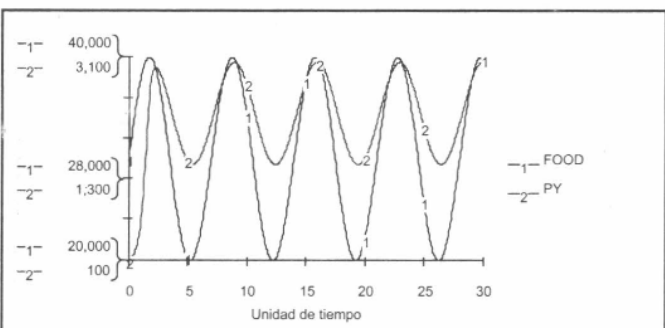
**Figura 4.** Láminas de evaporación real ETR [mm/día] estimadas. (1) ETRTU: ecuación de Turc (1945); (2) ETRCO: Coutagne (1974); (3) ETRCE: Cenicafé (1997); (4) ETRTH: Thornthwaite (1948); (5) ETRGL: García-López; y ETR: promedio de (2), (3), (4) y (5). Horizonte: 1.200 días (nov/1997-feb/2001); Time Step: 1 día; Método de Integración: Euler (fixed step).



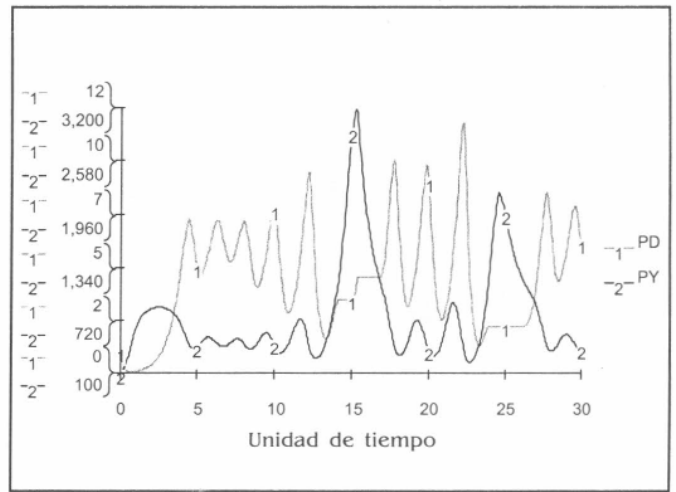
**Figura 5.** Modelo de disponibilidad de criaderos. Nicho larvario de 10 mm de lámina asumido inicialmente al 30% de capacidad. Si la función FL\_10 iguala 0.0, el criadero NO es viable; si la función FL\_10 iguala 1.0, el criadero es viable (permanece entre 90 y 100% de capacidad más de 12 días consecutivos).



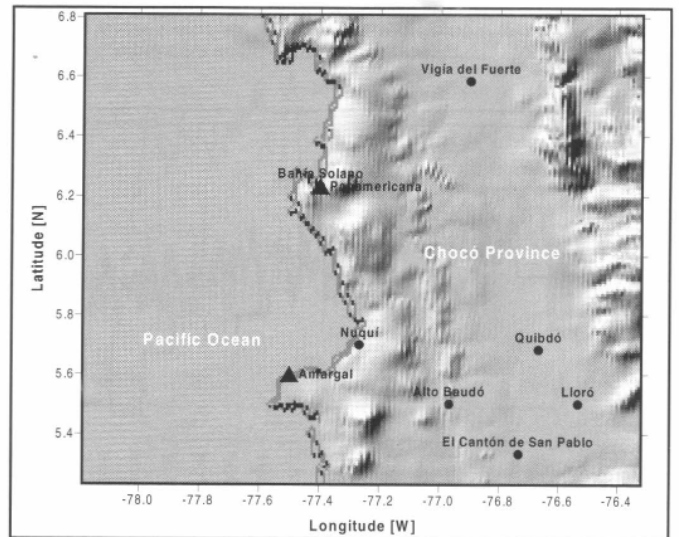
**Figura 6.** Evolución en el tiempo de las poblaciones presa H y predador P según modelo tipo Lotka-Volterra. Horizonte de tiempo: 300 unidades, Dt: 1 unidad. Algoritmo de solución: Runge-Kutta IV (fixed step).



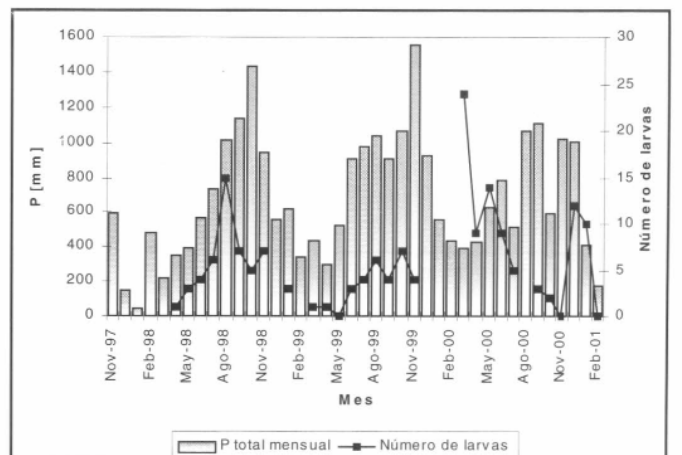
**Figura 7.** Evoluciones de la población presa PY y los recursos de comida del hábitat FOOD según modelo ecológico con forzamiento externo. Horizonte: 30 unidades de tiempo, Dt=0.05. Algoritmo: Runge-Kutta IV (fixed step).



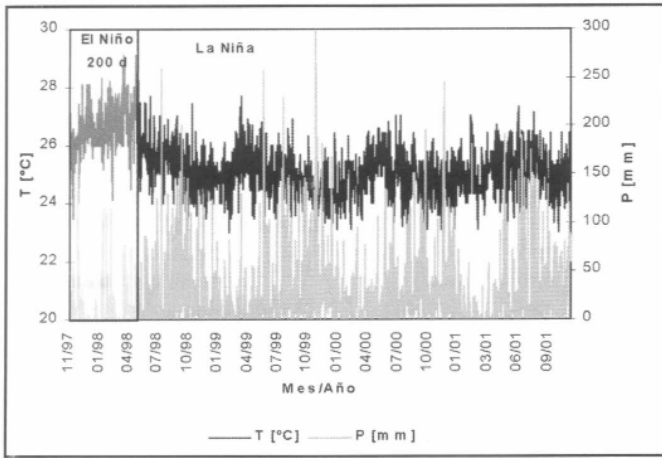
**Figura 8.** Evoluciones de las poblaciones predador PD y presa PY según sistema ecológico autónomo. Horizonte: 30 unidades de tiempo, Dt=0.05. Algoritmo: Runge-Kutta IV (fixed step).



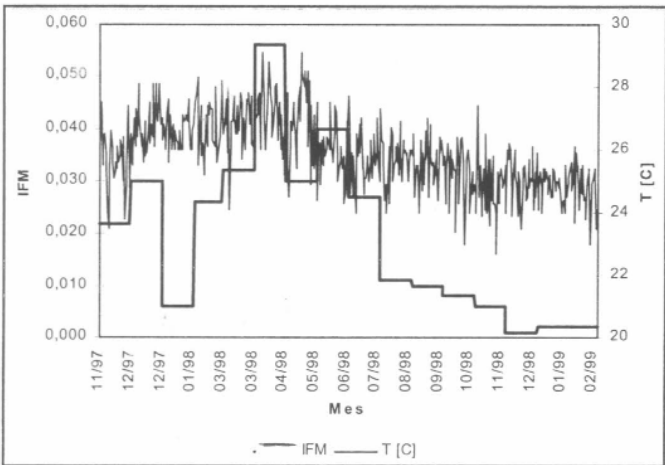
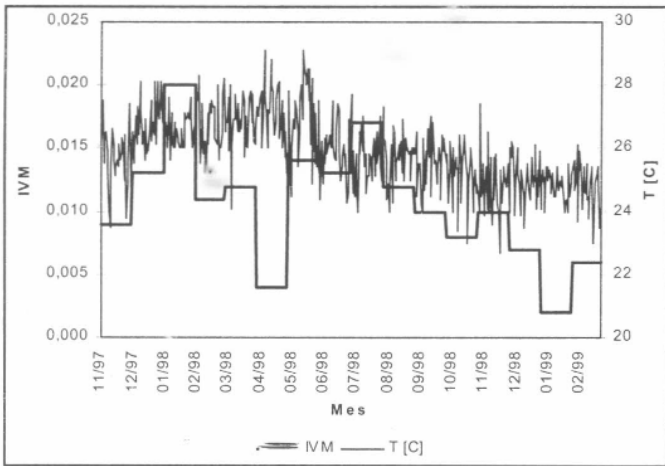
**Figura 9.** Zona de estudio. Mapa de elevación digital con una resolución espacial de 30" de arco. Principales localidades y estaciones climatológicas disponibles en la zona.



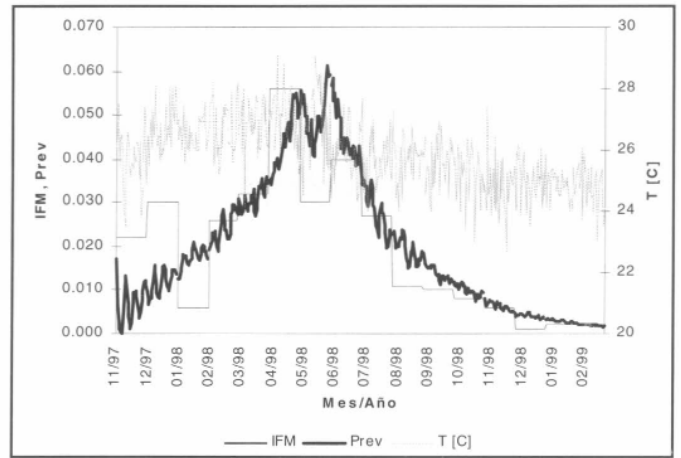
**Figura 10.** Número total de larvas capturadas en los criaderos. Campaña de caracterización de nichos larvarios abril/1998-marzo/2001.



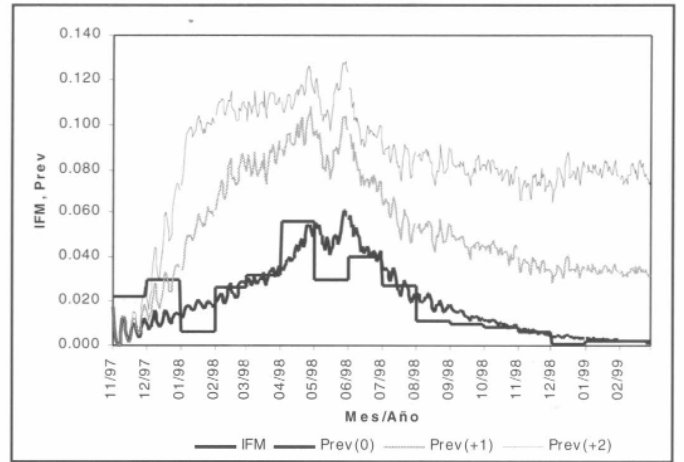
**Figura 11.** Información hidrometeorológica. Series de valores medios diarios de temperatura [°C] y valores totales diarios de precipitación [mm]. Período de registros seleccionado: 01/nov/1997-28/feb/2001 (40 meses, 1.200 días de horizonte de simulación). La fase cálida del evento El Niño-Oscilación del Sur (El Niño) se extendió hasta aproximadamente mediados del mes de mayo de 1998 (200 primeros días del horizonte de simulación). A partir de ese momento y hasta prácticamente el mes de febrero de 2001 (1.000 días restantes), se presentó la fase fría del ENSO (La Niña). Las series de incidencia mensual por *P. vivax* y *P. falciparum* en el municipio están disponibles sólo para el período nov/1997-feb/1999 (16 meses, 480 primeros días de simulación).



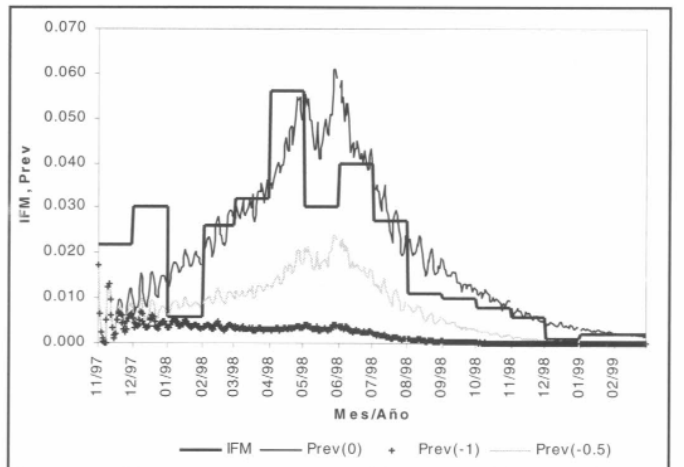
**Figura 12.** Incidencia mensual de malaria por *P. vivax* IVM y *P. falciparum* IFM. Número total de casos registrados / totalidad de la población en riesgo. La variable T denota los valores medios diarios de temperatura registrados por la estación climatológica (obsérvense las tendencias creciente (nov/1997-abr/1998) y decreciente (abr/1998-feb/1999) de la serie).



**Figura 13.** Escenario base de simulación de malaria por *P. falciparum*. IFM denota la incidencia mensual de la enfermedad por esta especie del parásito; Prev la prevalencia obtenida por simulación asumiendo modelo de interacción 'Capacidad Vectorial' y densidad vectorial constante; T[C] los valores medios diarios de temperatura registrados. Coeficiente de correlación **0,82**, nivel de significancia **0,95**.



(a)



(b)

**Figura 14.** Resultados de simulación, escenarios alternos. **Prev(0)** representa la ejecución del modelo para el escenario base. (a) **Prev(+1)** y **Prev(+2)** para incrementos en las temperaturas de +1°C y +2°C, respectivamente. (b) **Prev(-1)** y **Prev(-0.5)** para disminuciones de -1°C y -0.5°C, respectivamente.

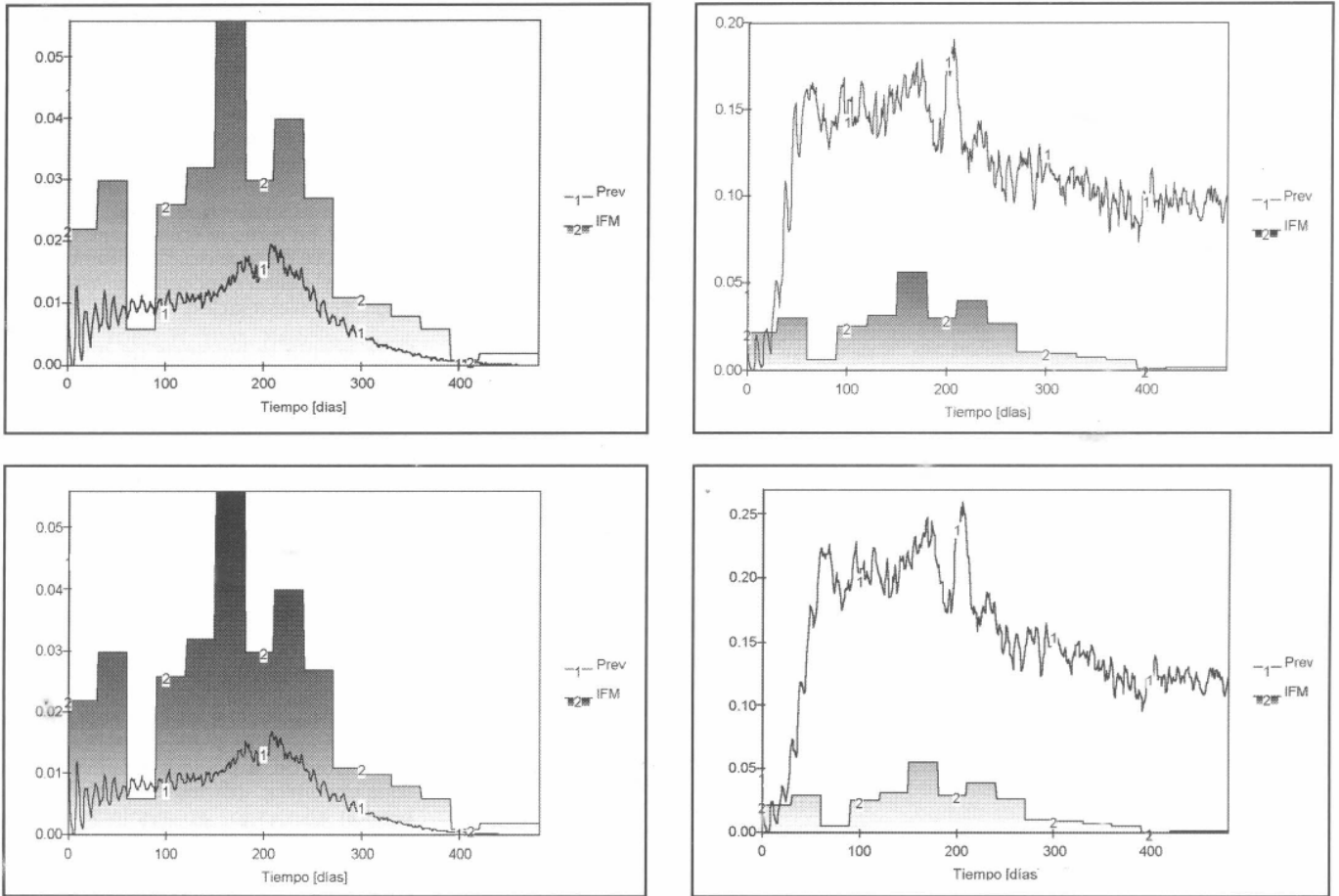


rizonte); las mediciones epidemiológicas (incidencia mensual de malaria por *P. vivax* y *P. falciparum* para el período nov/1997-feb/1999) se obtuvieron del Servicio Secional de Salud Departamental (Fig. 12).

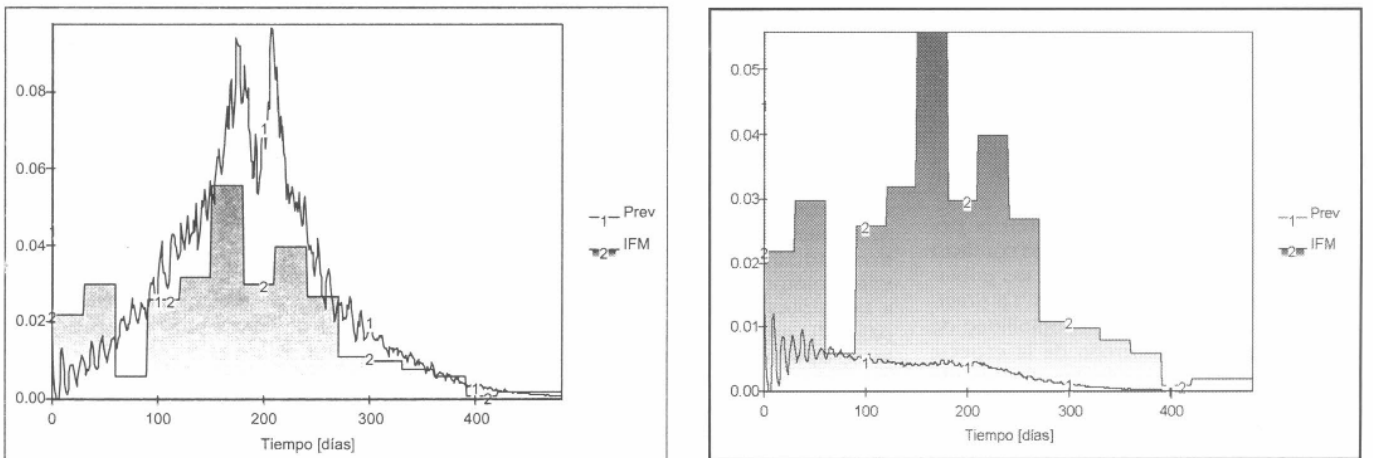
**Resultados**

El proceso de análisis de escenarios se ejecutó para los primeros 480 días del horizonte de simulación (01/nov/1997-28/feb/

1999), debido a que la información epidemiológica sólo estaba disponible para este período. La población total en riesgo se asumió equivalente a 2.477 individuos que habitaban la zona rural del municipio



**Figura 15.** Posibles situaciones de inestabilidad. IFM: incidencia mensual de malaria observada. Superior izquierda: densidad constante disminuida en 1 mosquito/hospedero; superior derecha: índice de sangre humana incrementado de 0.40 a 0.50; inferior izquierda: número de grados-día requeridos para el desarrollo del parásito incrementado de 111 a 120°C-día; inferior derecha: duración promedio de la infección en el hospedero incrementada de 1 a 1,5 años.



**Figura 16.** Análisis de sensibilidad. Izquierda: resultados de simulación para probabilidad de supervivencia diaria CONSTANTE (0.899): variación con la temperatura del período de incubación extrínseco y el ciclo de ovoposición. Derecha: período de incubación extrínseco y probabilidad de supervivencia diaria CONSTANTES (12 días y 0.899, respectivamente): variación con temperatura del ciclo de ovoposición.

de Nuquí a finales del año 1996 (información demográfica del Ministerio de Salud). El número de individuos en estado infeccioso ascendió a 111 pobladores, equivalente al total de casos de malaria por *P. falciparum* registrados en el mes de octubre de 1997. Los resultados de simulación para el escenario base asumido se presentan en la figura 13.

Se consideraron además dos escenarios alternos de simulación: incrementos en las temperaturas diarias registradas de +1 y +2°C (Fig. 14a) y disminuciones de -0.5 y -1°C (Fig. 14b) para todo el horizonte de simulación.

En el proceso de evaluación-validación-análisis, se consideraron las posibles situaciones de inestabilidad generadas debido a cambios repentinos de algunas variables exógenas (Fig. 15) y se detectaron los parámetros que provocaban variaciones apreciables de los resultados (Fig. 16).

### Discusión

El modelo matemático desarrollado reproduce la incidencia mensual de malaria por *P. falciparum* registrada en el municipio de Nuquí, Chocó, para el período disponible 01/noviembre/1997-28/febrero/1999. Mediante el sistema de ecuaciones diferenciales concebido se logra representar el brote epidémico de malaria que ocurrió en esta zona endémica del país como respuesta a la ocurrencia de la fase cálida del evento ENSO en los 200 primeros días de simulación. El modelo tiene la capacidad de reflejar las tendencias crecientes y decrecientes observadas en la incidencia de la enfermedad en este período de tiempo, como consecuencia de los incrementos y disminuciones, respectivamente, de los valores promedio diarios de temperatura observados. Se logran representar, además, las fluctuaciones en la densidad vectorial (respuesta a los valores totales diarios de precipitación) de acuerdo con las tasas de picadura a seres humanos registradas en las campañas de colecta de adultos.

El ejercicio de simulación llevado a cabo en el horizonte de tiempo seleccionado indica que la temperatura es la variable climatológica que controla en mayor grado las variables entomológicas más relevantes de transmisión e incidencia: ciclo de ovoposición, ciclo esporogónico y longevidad, que finalmente permiten la determinación de las tasas diarias de contacto potencialmente infeccioso entre las poblaciones de hospederos y vectores. La precipitación, que controla la disponibilidad de criaderos para el desarrollo de la especie en sus estados preimaginales, finalmente permitirá el entendimiento de las fluctuaciones estacionales de la densidad vectorial. En el momento en el cual se desarrolle un modelo de interacción que articule la densidad y la incidencia, se podrá analizar el peso de esta variable climatológica en la transmisión y posterior prevalencia.

Para un incremento de +2°C en las temperaturas promedio diarias observadas, el modelo matemático muestra que el punto máximo de prevalencia de la enfermedad se incrementa del 6 al 12% de la población en riesgo (duplicación de casos por *P. falciparum*). Además, se observa que la malaria deja de evidenciar el brote epidémico registrado para convertirse en una endemia que somete al 8% de la población (agosto/1998 en adelante). Esto responde directamente a que el incremento en la temperatura genera una evidente disminución en los ciclos esporogónico y de ovoposición de la población vector.

Para el caso de las disminuciones en los registros climáticos observados, la modelación sugiere que si las temperaturas promedio diarias del municipio de Nuquí no hubieran experimentado el incremento de +0.5-1°C como respuesta a la ocurrencia de la fase cálida del evento ENSO, es posible que el punto máximo de prevalencia de la enfermedad por *P. falciparum* en el período considerado tan sólo hubiera ascendido al 2% de la población en riesgo. Si las temperaturas mostraran el comportamiento hipotético considerado, la enfermedad podría llegar a ser controlada por la misma respuesta del ecosistema (en términos de que se controla el desarrollo de la especie vector y el parásito incubado en la misma).

**Aportes.** El modelo matemático y el proceso de simulación constituyen, aún a este nivel preliminar, una herramienta fundamental para el entendimiento de las dinámicas de transmisión y las asociaciones clima-malaria. Se destacan las siguientes fortalezas: (1) articulación de gran parte del conocimiento desarrollado en torno a la enfermedad por las disciplinas de entomología, epidemiología, medicina, limnología, hidrología y climatología; (2) representación de la ecología del vector como un primer esfuerzo para simular las fluctuaciones estacionales de la densidad de mosquitos adultos hembra; (3) identificación en el ciclo de transmisión de las variables entomológicas que son altamente influenciadas por los patrones climáticos; (4) inclusión del módulo paralelo de disponibilidad de criaderos con miras a representar el desarrollo de la población de mosquitos en sus estados preimaginales; (5) inclusión del módulo paralelo de interacciones predador-presa en los estados preimaginales de la población de mosquitos; (6) concepción como una herramienta para el entendimiento, por la profundización en las interacciones entomológicas-climáticas que conducen a los brotes epidémicos de malaria en el país; (7) concepción como una herramienta de apoyo para el diseño de políticas y campañas de control y erradicación de la malaria en el país; y (8) concepción como herramienta de experimentación, en el sentido de que se constituye en un laboratorio que permite realizar experimentos para observar posibles comportamientos del sistema previa consideración de escenarios diversos.

### Conclusiones

**Conclusiones generales.** Teniendo presente el sistema de ecuaciones diferenciales desarrollado y el horizonte de tiempo seleccionado, el resultado de la simulación sugiere que las variables entomológicas más relevantes para la determinación del grado de interacción entre las poblaciones de mosquitos y hospederos vertebrados, y la posterior estimación de la prevalencia de la enfermedad son: el **ciclo de ovoposición** y el **período de incubación** del parásito dentro del vector o esporogonia. Ambas variables son altamente dependientes de factores ambientales, en particular, la temperatura. En torno al control que ejerce el clima sobre estos aspectos entomológicos es que se deben concentrar proyectos futuros de investigación.

Si se acepta la hipótesis de que la sola disminución en el período de incubación del parásito dentro del vector como respuesta al incremento en la temperatura de una determinada zona endémica genera los brotes epidémicos de la enfermedad, se está ante una amenaza evidente. En este sentido, se debe generar una estrategia defensiva que considere una o más de las siguientes tres componentes: (a) diseñar sistemas que alerten sobre la emergencia o resurgencia de este tipo de enfermedades infecciosas o de los vectores que la portan. Esto podría generar medidas de control de la proliferación de vectores sin perjuicio para el medio ambiente, diseñar campañas de educación ambiental para la protección de la población humana de la zona endémica, distribuir vacunas a la población en riesgo, y/o suministrar tratamientos a los casos infecciosos; (b) concentrar esfuerzos en la predicción de condiciones climatológicas y ambientales que se pueden tornar favorables para los brotes epidémicos de la enfermedad, de tal manera que los riesgos sean minimizados; y (c) enfrentar el calentamiento global directamente. Esto es, limitar actividades humanas que contribuyen al calentamiento o que agravan sus efectos.

**Implicaciones.** Aunque la malaria tiene origen en numerosos factores socio-económicos, demográficos y hereditarios, los factores ambientales y la variabilidad climática también contribuyen a explicar las fluctuaciones en las incidencias de la enfermedad, de tal forma que es posible aprovechar esta porción de la varianza para apoyar medidas de control y mitigación. El evento ENSO se puede considerar como un 'Sistema de Alerta Temprana' (SAT) (Poveda *et al.* 1999) para prevenir y mitigar la enfermedad en el país. Así, una vez se tengan predicciones con alta confiabilidad y/o se esté presentando un evento del ENSO, se puede comenzar a utilizar insecticidas, a impregnar mosquiteros con piretroides, a tomar medidas de control biológico, y otras medidas no permanentes como planificar inventarios de drogas, implementar campañas de diagnóstico y

vacunación, acelerar el entrenamiento de personal, diseminar información a través de los medios de comunicación, entre otras (Poveda *et al.* 1999).

En general, con este trabajo de investigación, se ha construido una herramienta de análisis tendiente a dar pautas para el establecimiento de sistemas de prevención y control de malaria en Colombia, no sólo durante las anomalías climáticas asociadas con la ocurrencia del El Niño, sino con respecto al ciclo anual normal de la enfermedad y su asociación con la variabilidad climática 'normal'.

### Literatura citada

- ARACIL, J.; TORO, M. 1988. Qualitative analysis of system dynamics ecological models. *System Dynamics Review* 4 (1-2): 56-80.
- ARACIL, J.; TORO, M. 1993. Métodos cualitativos en Dinámica de Sistemas. Secretariado de Publicaciones de la Universidad de Sevilla.
- ARON, J.; MAY, R. M. 1982. The population dynamics of malaria. p. 139-179. En: Anderson, R.M. (ed.) (1982). The population dynamics of infectious diseases: theory and applications. Chapman and Hall, London.
- BLOWER, S. M.; GERBERDING, J. L. 1998. Understanding, predicting and controlling the emergence of drug-resistant tuberculosis: a theoretical framework. *Journal of Molecular Medicine* 76: 624-636.
- BLOWER, S. M.; SMALL, P. M.; HOPEWELL, P. C. 1996. Control strategies for tuberculosis epidemics: new models for old problems. *Science* 273: 497-500.
- BLOWER, S. M.; PORCO, T. C.; DARBY, G. 1998. Predicting and preventing the emergence of antiviral drug resistance in HSV-2. *Nature Medicine* 4 (6): 673-678.
- BOUMA, M. J.; VAN DER KAAY, H. J. 1994. Epidemic malaria in India and El Niño Southern Oscillation. *Lancet* 344: 1638-1639.
- BOUMA, M. J.; DYE, C. 1997. Cycles of malaria associated with El Niño in Venezuela. *Journal of the American Medical Association* 278: 1772-1774.
- DIETZ, K. 1988. Mathematical models for transmission and control of malaria. p. 1091-1133. En: Wernsdorfer, W.H. and McGregor, I. (eds.). *Malaria: principles and practice of malariology* (volume 2). Churchill Livingstone, New York.
- DYNER, I. 1993. Dinámica de sistemas y simulación continua en el proceso de planificación. Publicación Universidad Nacional de Colombia. Primera edición.
- EPSTEIN, P. R. 2000. Is global warming harmful to health?. *Scientific American*. Agosto.
- GARRETT-JONES, C. 1964. Prognosis for interruption of malaria transmission through assessment of the mosquito's vectorial capacity. *Nature* 204: 1173-1175.
- HAILE, D.G. 1989. Computer simulation of the effects of changes in weather patterns on vector-borne disease transmission. The potential effects of global climate change in the United States (ed.) J. B. Smith and D.A. Tirpak. Document No. 230-05-89-057, Appendix G. Washington, D.C. U.S. Environmental Protection Agency.
- HENIZE, J. 1971. Course materials for principles of Dynamic Systems. System Dynamics Group memo D-1598, Sloan School of Management, M.I.T., Cambridge, MA.
- LOTKA, A. J. 1925. Elements of Physical Biology. Reprinted as Elements of Mathematical Biology (New York, Dover, 1956).
- MCKENZIE, F.E.; WONG, R. C.; BOSSERT, W. H. 1998. Discrete-event simulation models of *Plasmodium falciparum* malaria. *Simulation...for understanding* 71 (4): 250-261.
- MACDONALD, G. 1957. The epidemiology and control of malaria. Oxford University Press, London, U.K.
- MARTENS, W. J. M. 1997. Health impacts of climate change and ozone depletion. An eco-epidemiological modelling approach. Proefschrift Maastricht-Met lit. opg.-Met samenvatting in het Nederlands.
- MARTENS, W. J. M. 1998. Health and climate change: modeling the impacts of global warming and ozone depletion. Earthscan Publications Ltd., London.
- MARTENS, W. J. M.; JETTEN, T. H.; ROTMANS, J.; NIESSEN, L. W. 1995a. Climate change and vector borne diseases: a global modelling perspective. *Global Environmental Change* 5: 195-209.
- MARTENS, W. J. M.; JETTEN, T. H.; ROTMANS, J.; NIESSEN, L. W.; MCMICHAEL, A. J. 1995b. Potential impact of global climate change on malaria risk. *Environmental Health Perspectives* 103: 458-464.
- MARTENS, W. J. M.; JETTEN, T. H.; FOCKS, D. A. 1997a. Sensitivity of malaria, schistosomiasis and dengue to global warming. *Climatic Change* 35: 145-156.
- MARTENS, W. J. M.; SLOOFF, R.; JACKSON, E. K. 1997b. Climate change, human health, and sustainable development. *Bulletin of the World Health Organization* 75 (6): 583-588.
- PATZ, J.A. 1998. Predicting key malaria transmission factors, biting and entomological inoculation rates, using modeled soil moisture in Kenya. *Tropical Medicine and International Health* 3 (10): 818-827.
- PATZ, J.; MARTENS, W. J. M.; FOCKS, D. A.; JETTEN, T. H. 1998. Dengue fever epidemic potential as projected by General Circulation Models of Global Climate Change. *Environmental Health Perspectives* 106 (3): 147-153.
- POVEDA, G.; ROJAS, W. 1996. Impacto del fenómeno El Niño sobre la intensificación de la malaria en Colombia. Memorias XII Seminario Nacional de Hidráulica e Hidrología. Sociedad Colombiana de Ingenieros. p. 647-654. Bogotá.
- POVEDA, G.; ROJAS, W. 1997. Evidencias de la asociación entre epidemias de malaria en Colombia y el fenómeno El Niño/Oscilación del Sur. *Revista Academia Colombiana de Ciencias* 21 (81): 421-429.
- POVEDA, G.; ROJAS, W.; QUIÑONES, M. L. 1999. Relación entre brotes epidémicos de malaria en Colombia y el Niño-Oscilación del Sur. Informe COLCIENCIAS. Medellín.
- POVEDA, G.; ROJAS, W.; QUIÑONES, M. L.; VÉLEZ, I. D.; MANTILLA, R. I.; RUIZ, D.; ZULUAGA, J. S.; RÚA, G. L. 2001. Coupling between annual and ENSO timescales in the malaria-climate association in Colombia. *Environmental Health Perspectives* 109 (5).
- VOLTERRA, V. 1926. Variazioni e fluttuazioni del numero d'individui in specie animali conviventi. *Mem. R. Accad. Naz. dei Lincei. Ser. VI, vol. 2.*

Recibido: Jun. 30 / 2002

Aceptado: Oct. 09 / 2002