

**ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS EPIDEMIOLÓGICOS PARA LA  
DINÁMICA ESTACIONAL DE LA FIEBRE DEL DENGUE EN  
PUERTO RICO UTILIZANDO DATOS DE INCIDENCIA**

Por

Gerardo Alfonso López Díaz

Tesis sometida en cumplimiento parcial de los requisitos para el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS

en

MATEMÁTICAS (ESTADÍSTICA)

UNIVERSIDAD DE PUERTO RICO  
RECINTO UNIVERSITARIO DE MAYAGÜEZ

2014

Aprobada por:

---

Dámaris Santana Morant, Ph.D.  
Miembro, Comité Graduado

---

Fecha

---

Saylisse Dávila, Ph.D.  
Miembro, Comité Graduado

---

Fecha

---

Karen R. Ríos-Soto, Ph.D.  
Presidente, Comité Graduado

---

Fecha

---

Hilton Alers, Ph.D.  
Representante de Estudios Graduados

---

Fecha

---

Omar Colón, Ph.D.  
Director del Departamento

---

Fecha

## RESUMEN

La fiebre del dengue es una enfermedad infecciosa causada por uno de cuatro serotipos identificados como DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4. El virus es transmitido a los seres humanos por medio de la picadura de mosquitos infectados (hembras) *Aedes aegypti*, principal vector de la enfermedad. En Puerto Rico el dengue es considerado de carácter endémico con algunos años catalogados como epidémicos. Por consiguiente, resulta de importancia estudiar la dinámica del dengue en la isla. En nuestro trabajo, construimos un modelo matemático epidemiológico con estacionalidad de ecuaciones diferenciales ordinarias no-lineales para estimar parámetros epidemiológicos de una función de transmisión que depende del tiempo. Utilizamos teoría de problemas inversos en conjunto con datos de incidencia mensual de casos de dengue confirmados por laboratorio para el periodo de tiempo comprendido entre abril 2011 hasta abril 2013, siendo el periodo 2012-2013 catalogado como epidémico. Se determinan la condición umbral del número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  del sistema propuesto (sin estacionalidad), así como también la estabilidad de los puntos de equilibrio. Entre los parámetros estimados están la tasa de contacto efectiva promedio vector-humano ( $\beta_0$ ) y la amplitud de la estacionalidad de esa tasa ( $\eta$ ) en la isla. Para la estimación se utiliza el método de mínimos cuadrados y un modelo estadístico para medir los errores en el resultado estimado; además, mediante gráficos de residuales son validados los supuestos del modelo estadístico. Se encontró que los datos de dengue disponibles son una muestra aleatoria de una población con varianza constante donde las estimaciones de los parámetros de interés fueron  $\beta_0 = 0.79397/mes$  y  $\eta = 0.54799$ , con intervalos del 95% de confianza dados por  $(0.78575, 0.80218)$  y  $(0.50476, 0.59121)$ , respectivamente.

## ABSTRACT

Dengue fever is an infectious disease caused by one of four serotypes identified as DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4. The virus is transmitted to humans through the bites of infected *Aedes aegypti* (main vector of the disease) female mosquitoes. In Puerto Rico dengue is considered endemic with some years classified as epidemic. It is therefore important to study the dynamics of dengue fever on the island. In our work, we construct a mathematical epidemiological model with seasonality of non-linear ordinary differential equations to estimate epidemiological parameters from a time dependent transmission function. We use inverse problems theory with monthly incidence data of confirmed by laboratory dengue cases for the period of time between April 2011 and April 2013, where the 2012-2013 was a period classified as epidemic. The threshold condition known as the basic reproductive number  $\mathcal{R}_0$  is computed for the proposed system (without seasonality) as well as the stability of the equilibrium points. Among the estimated parameters are the average effective vector-human contact rate ( $\beta_0$ ) and the amplitude of seasonality of that rate ( $\eta$ ) on the island. For the estimation we implemented the method of least squares and a statistical model to measure the errors in the estimated values; furthermore, statistical model assumptions are validated by residual plots. The available dengue data was found to be a random sample from a population with constant variance where the estimates of the parameters of interest were  $\beta_0 = 0.79397/month$  and  $\eta = 0.54799$ , with 95% confidence intervals given by (0.78575, 0.80218) and (0.50476, 0.59121), respectively.

Derechos Reservados © 2014

por

Gerardo Alfonso López Díaz

A Dios, a mi esposa, a mis padres y mi hermana.

## AGRADECIMIENTOS

Aprovecho este espacio para agradecer a Dios por darme la oportunidad de hacer parte del “Antes, Ahora y Siempre Colegio” de Mayagüez en Puerto Rico, por darme fuerzas y mantener en mí ese sentimiento de pasión por las matemáticas.

A mi esposa Karina Gelis por su amor y acompañamiento incondicional en cada aventura que emprendo.

A mi padres Adriano López y Lenis Díaz que desde la distancia siempre han sido un apoyo moral invaluable para mantenerme motivado y seguir hacia adelante.

Al cuerpo administrativo del Departamento de Ciencias Matemáticas de la Universidad de Puerto Rico en Mayagüez en cabeza del Dr. Omar Colón por el apoyo recibido durante el periodo de tiempo en que fuí ayudante de cátedra.

A la Dra Karen R. Ríos-Soto por su entrega, dedicación y paciencia en este proyecto de investigación. Por la calidad humana mostrada hacia mi persona fuera y dentro del salón de clases.

A el Sistema de Vigilancia Pasiva, Departamento de Salud de Puerto Rico y Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Subdivisión de Dengue, por suministrarnos los datos utilizados en este trabajo de investigación, en particular a la epidemióloga Jomil M. Torres por su colaboración en el proceso de solicitud de los datos.

A los docentes y compañeros graduados del Departamento de Ciencias Matemáticas del periodo de tiempo 2012-2014 por las buenas relaciones interpersonales que sostuvimos durante mi estancia en el recinto de Mayagüez.

## TABLA DE CONTENIDO

		<u>Página</u>
RESUMEN		ii
ABSTRACT		iii
AGRADECIMIENTOS		vi
LISTA DE TABLAS		ix
LISTA DE FIGURAS		x
1	Introducción	1
1.1	Justificación	1
1.2	Objetivos	3
1.2.1	Objetivo general	3
1.2.2	Objetivos específicos	3
2	Epidemiología del dengue y dengue en Puerto Rico	4
2.0.3	Ciclo de Transmisión del dengue.	5
2.0.4	Manifestaciones clínicas del dengue.	6
2.1	Biología y ecología del mosquito <i>Aedes aegypti</i> .	7
2.2	El dengue en Puerto Rico	9
2.2.1	Estacionalidad del dengue en Puerto Rico	11
2.3	Los Datos	15
3	Modelos matemáticos epidemiológicos previos	18
4	Metodología del trabajo de investigación	26
4.1	Teoría de sistemas dinámicos no lineales.	26
4.1.1	Criterio de Routh-Hurwitz	29
4.2	Estimación de parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS)	29
4.2.1	Descripción de los datos.	30
4.2.2	Teoría de estimación de parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS)	31
4.3	Algoritmo para la estimación de parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS)	35
4.4	Errores estándar e intervalos de confianza	36
4.5	Esquema de estimación de parámetros aplicada a data sintética	36

5	Planteamiento y análisis cualitativo del modelo . . . . .	39
5.1	Dinámica del dengue en Puerto Rico con estacionalidad: Planteamiento del modelo . . . . .	39
5.1.1	Algunas presunciones del modelo. . . . .	44
5.1.2	Simulación numérica del Modelo (5.1). . . . .	45
5.2	Análisis cualitativo del modelo sin estacionalidad: Aplicación de la Teoría de Sistemas Dinámicos . . . . .	47
5.2.1	Interpretación matemática y epidemiológica de $\mathcal{R}_0$ . . . . .	50
5.3	Cálculo de $\mathcal{R}_0$ . . . . .	50
5.3.1	Interpretación de $\mathcal{R}_0$ en el Modelo (5.5) . . . . .	53
5.4	Estabilidad del equilibrio libre de infección $\bar{x}_0$ . . . . .	54
5.5	Estabilidad del equilibrio endémico $\bar{x}_1$ . . . . .	56
6	Estimación de Parámetros al Modelo Propuesto . . . . .	62
6.1	Implementación de la Teoría de Estimación de Parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS) al modelo propuesto. . . . .	62
6.2	Prueba del algoritmo de estimación de parámetros: Uso de data sintética . . . . .	65
6.2.1	Data sintética con varianza constante (VC): Usando la metodología OLS. . . . .	66
6.2.2	Data sintética con varianza no constante (VNC): Usando la metodología GLS. . . . .	72
6.2.3	Análisis de sensibilidad de los parámetros $\beta_0$ y $\eta$ . . . . .	77
6.3	Estimación de parámetros al modelo propuesto: Datos de incidencia abril 2011-abril 2013 . . . . .	78
6.3.1	Parámetros calculados de la literatura y condiciones iniciales del modelo . . . . .	78
6.4	Simulaciones usando los datos de incidencia abril de 2011 - abril de 2013 . . . . .	81
6.4.1	Caso 1: $\rho = 0$ (Datos con varianza constante) . . . . .	82
6.4.2	Caso 2: $\rho = 1$ (Datos con varianza no constante) . . . . .	84
6.4.3	Cálculo del error estándar . . . . .	86
6.4.4	Funciones tasa de contacto efectiva vector-humano estimadas . . . . .	87
6.4.5	Comentarios . . . . .	88
7	Conclusiones y Trabajos Futuros . . . . .	93
	Apéndice . . . . .	95
A	Cálculo del equilibrio endémico . . . . .	96
B	Operador de la matriz de la siguiente generación . . . . .	99

## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
2-1 Número de casos sospechosos en años epidémicos en Puerto Rico. . . . .	10
5-1 Descripción de parámetros . . . . .	44
6-1 Parámetros fijos en el modelo para generar data sintética. . . . .	66
6-2 Condiciones iniciales usadas en el modelo para generar data sintética. . . . .	66
6-3 Estimación de parámetros usando OLS para data con VC y $\kappa\% = 10\%$ . . . . .	66
6-4 Estimación de parámetros usando GLS para data con VC y $\kappa\% = 10\%$ . . . . .	67
6-5 Estimación de parámetros usando GLS para data con VNC y $\kappa\% = 10\%$ . . . . .	72
6-6 Estimación de parámetros usando OLS para data con VNC y $\kappa\% = 10\%$ . . . . .	72
6-7 Análisis de sensibilidad de los parámetros $\beta_0$ y $\eta$ , usando la metodología OLS. . . . .	77
6-8 Análisis de sensibilidad de los parámetros $\beta_0$ y $\eta$ , usando la metodología GLS. . . . .	78
6-9 Parámetros fijos usados en el modelo propuesto. . . . .	81
6-10 Condiciones iniciales del modelo propuesto en $t=0$ . . . . .	81
6-11 Cálculo del error estándar usando la metodología <b>OLS</b> . . . . .	86
6-12 Cálculo de error estándar usando la metodología <b>GLS</b> . . . . .	87
6-13 Intervalos del 95% de confianza para los parámetros estimados del modelo usando la metodología <b>OLS</b> . . . . .	90

## LISTA DE FIGURAS

Figura	Página
2-1 Ciclo de transmisión del virus del dengue. . . . .	6
2-2 Ciclo de vida del mosquito <i>Aedes aegypti</i> . . . . .	7
2-3 Casos de dengue confirmados por laboratorio (incidencia mensual) del periodo de tiempo abril 2011 hasta abril 2013. . . . .	17
3-1 Diagrama de flujo del modelo SIR de Kermack-McKendrick (1927). . . . .	22
3-2 Diagrama de flujo del modelo SIR con dinámica vital. . . . .	23
4-1 Incidencia mensual del dengue en Puerto Rico del periodo comprendido entre abril de 2011 (t=0) hasta abril de 2013 (t=24). . . . .	30
5-1 Diagrama de compartimentos del modelo para la poblaciones de humanos y de mosquitos (vectores), respectivamente. . . . .	40
5-2 Dinámica de la temperatura media en Puerto Rico vs. Casos de dengue confirmados por laboratorio (incidencia mensual) del periodo de tiempo abril 2011 hasta abril 2013. . . . .	42
5-3 Solución de Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales $S_h(0) = 4999930$ , $I_h(0) = 70$ , $R_h(0) = 0$ , $S_v(0) = 8994500$ , $E_v(0) = 5000$ , $I_v(0) = 500$ y parámetros $\beta_0 = 0.8$ , $\eta = 0.75$ , $\omega = \frac{\pi}{6}$ , $\phi = 0$ , $\mu_h = \frac{1}{(12 \times 75)}$ , $\gamma = \frac{30}{6}$ , $\Lambda = 9000000$ , $\mu_v = 1$ , $\beta_v = 9$ , $\alpha_0 = 3.125$ , $\eta_1 = 0.2$ , $\omega_1 = \frac{\pi}{6}$ y $\phi_1 = 0$ . . . . .	46
6-1 <b>a)</b> Curva de incidencia inicial del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2 vs. Data sintética con <b>VC</b> y $\kappa\% = 10\%$ ; <b>b)</b> Ajuste de la data sintética con <b>VC</b> y $\kappa\% = 10\%$ vs. Incidencia del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado $\hat{\beta}$ y la metodología <b>OLS</b> descrita en la Tabla 6-3. . . . .	68
6-2 Metodología <b>OLS</b> para data con <b>VC</b> : <b>a)</b> Gráfica de Residuales vs. Tiempo, es decir, $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ vs. $t_i$ ; <b>b)</b> Gráfica de Residuales vs. Incidencia del Modelo (5.1), es decir, $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ vs. $z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ . . . . .	69

6-3	<b>a)</b> Curva de incidencia inicial del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2 vs. Data sintética con <b>VC</b> y $\kappa\% = 10\%$ ; <b>b)</b> Data sintética con <b>VC</b> y $\kappa\% = 10\%$ vs. Incidencia del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado $\hat{\beta}$ y la metodología <b>GLS</b> descrita en la Tabla 6-4. . . . .	70
6-4	Metodología <b>GLS</b> para data con <b>VC</b> : <b>a)</b> Gráfica de Residuales vs. Tiempo, es decir, $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$ vs. $t_i$ ; <b>b)</b> Gráfica de Residuales vs. Incidencia del Modelo (5.1), es decir, $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$ vs. $z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})$ . . . . .	71
6-5	<b>a)</b> Curva de incidencia inicial del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2 vs. Data sintética con <b>VNC</b> y $\kappa\% = 10\%$ ; <b>b)</b> Data sintética con <b>VNC</b> y $\kappa\% = 10\%$ vs. Incidencia del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado $\hat{\beta}$ y la metodología <b>GLS</b> descrita en la Tabla 6-5. . . . .	73
6-6	Metodología <b>GLS</b> para data con <b>VNC</b> : <b>a)</b> Gráfica de Residuales vs. Tiempo, es decir, $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$ vs. $t_i$ ; <b>b)</b> Gráfica de Residuales vs. Incidencia del Modelo (5.1), es decir, $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$ vs. $z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})$ . . . . .	74
6-7	<b>a)</b> Curva de incidencia inicial del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2 vs. Data sintética con <b>VNC</b> y $\kappa\% = 10\%$ ; <b>b)</b> Data sintética con <b>VNC</b> y $\kappa\% = 10\%$ vs. Incidencia del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado $\hat{\beta}$ y la metodología <b>OLS</b> descrita en la Tabla 6-6. . . . .	75
6-8	Metodología <b>OLS</b> para data con <b>VNC</b> : <b>a)</b> Gráfica de Residuales vs. Tiempo, es decir, $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ vs. $t_i$ ; <b>b)</b> Gráfica de Residuales vs. Incidencia del Modelo (5.1), es decir, $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ vs. $z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ . . . . .	76
6-9	Gráfica de la función $\alpha(t) = 3.125 + 0.625 \cdot \text{sen}(\frac{\pi}{6}t)$ . Aquí $t = 0$ corresponde al mes de abril. . . . .	80
6-10	Datos e incidencia inicial del Modelo (5.1) con estacionalidad usando los valores mostrados en las Tablas 6-9 y 6-10 con $\beta_{\text{inicial}} = (0.75, 0.5, 0.92 \times \frac{\pi}{6}, 3)$ . . . . .	82

6-11 Incidencia del modelo con estacionalidad usando $\widehat{\beta}_{OLS}$ (metodología OLS, caso $\rho = 0$ ). . . . .	83
6-12 Gráfica $r_i = y_i - z(t_i; \widehat{\beta}_{OLS})$ vs. $t_i$ (Caso $\rho = 0$ ). . . . .	83
6-13 Gráfica $r_i = y_i - z(t_i; \widehat{\beta}_{OLS})$ vs. $z(t_i; \widehat{\beta}_{OLS})$ (Caso $\rho = 0$ ). . . . .	84
6-14 Incidencia del modelo con estacionalidad usando $\widehat{\beta}_{GLS}$ (metodología GLS, caso $\rho = 1$ ). . . . .	85
6-15 Gráfica $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \widehat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \widehat{\beta}_{GLS})}$ vs. $t_i$ (Caso $\rho = 1$ ). . . . .	85
6-16 Gráfica $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \widehat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \widehat{\beta}_{GLS})}$ vs. $z(t_i; \widehat{\beta}_{GLS})$ (Caso $\rho = 1$ ). . . . .	86
6-17 Gráfica de la función $\beta_h(t) = 0.79397(1 + 0.54799\text{sen}[0.45357(t + 2.142)])$ usando la metodología <b>OLS</b> . . . . .	87
6-18 Gráfica de la función $\beta_h(t) = 0.79957(1 + 0.52614\text{sen}[0.46263(t + 2.0967)])$ usando la metodología <b>GLS</b> . . . . .	88
6-19 Solución del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado $\widehat{\beta}_{OLS}$ junto con las condiciones iniciales de la Tabla 6-10 y los parámetros de la Tabla 6-9. . . . .	92

# CAPÍTULO 1

## INTRODUCCIÓN

### 1.1 Justificación

Fué durante el transcurso del siglo XX que la comunidad científica se interesó por estudiar las enfermedades infecciosas transmitidas por antrópodos o vectores. Tales estudios han sido fuertemente influenciados por los avances en las teorías matemáticas de los sistemas dinámicos, tanto determinísticos como estocásticos, y en general del modelaje a través de ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales, ecuaciones integrales, modelos computacionales y modelos estadísticos, entre otros. Estas herramientas han demostrado ser valiosas para entender el desarrollo de procesos epidemiológicos complejos. De manera que, para el estudio de enfermedades infecciosas transmitidas por vectores tales como la malaria, leishmaniasis, la fiebre del dengue, entre otras; los modelos matemáticos epidemiológicos ayudan a tener una comprensión de la dinámica de la enfermedad, en particular en poblaciones que han sido afectadas por el vector (por ejemplo, el mosquito en el caso de dengue y la malaria). Estos modelos permiten predecir el comportamiento de propagación de enfermedades infecciosas y finalmente contribuyen a la implementación de medidas tanto de control como de prevención pertinentes.

El presente trabajo de tesis tiene como propósito principal, construir un modelo matemático epidemiológico que incorpore estacionalidad, utilizando ecuaciones diferenciales no-lineales para estimar la tasa de contacto efectiva promedio vector-humano ( $\beta_0$ ) del virus del dengue en Puerto Rico y el grado de la estacionalidad de esa tasa ( $\eta$ ), usando *datos* que corresponden a los casos de dengue *confirmados por*

*laboratorio* (incidencia mensual) del periodo de tiempo comprendido entre abril de 2011 y abril de 2013. Los datos fueron suministrados por el Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue mediante el Departamento de Salud de Puerto Rico y los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, siglas en inglés), Subdivisión de Dengue.

En su página web (ver [35]), el CDC sostiene que en Puerto Rico son notificados en promedio de tres mil a nueve mil casos sospechosos por fiebre de dengue a las instituciones competentes en años no epidémicos. Por tal motivo, Puerto Rico es declarado territorio endémico de la enfermedad del dengue. De manera que, debido a la endemicidad de la enfermedad en la isla y el acceso a los datos de casos de dengue *confirmados por laboratorio* (incidencia mensual) entre abril de 2011 y abril de 2013, resulta valioso hacer estudios longitudinales que midan el impacto causado por el virus del dengue en la isla, en particular, en ese periodo de tiempo.

Para capturar la curva de incidencia obtenida de los datos, proponemos un modelo matemático que incorpora funciones de transmisión dependientes del tiempo, es decir, en términos epidemiológicos proponemos un modelo *con estacionalidad*.

Por otro lado, para estimar los parámetros de transmisión de la enfermedad, hacemos uso de la teoría de problemas inversos para el caso de sistemas de ecuaciones diferenciales no-lineales (descrita en detalle en las referencias [5, 6]). Así mismo, se establecen intervalos de confianza de las estimaciones encontradas y se interpretan epidemiológicamente los resultados.

Anotamos que a pesar de que existen otros estudios epidemiológicos (ver Capítulo 3) utilizando modelos matemáticos de dengue y vectores, a nuestro conocimiento no existen trabajos científicos que estimen parámetros epidemiológicos de enfermedades transmitidas por vectores, en particular, utilizando la teoría de problemas inversos y un modelo matemático epidemiológico *con estacionalidad*. Cabe señalar que tampoco se encontraron estudios que utilicen los datos de incidencia mensual de dengue

*confirmados por laboratorio* entre abril de 2011 y abril de 2013 en Puerto Rico. De manera que, las estimaciones numéricas de los parámetros epidemiológicos de interés en este trabajo (tasa de contacto efectiva promedio vector-humano ( $\beta_0$ ) y el grado de la estacionalidad de esa tasa ( $\eta$ )), pueden ser utilizados en otros modelos matemáticos epidemiológicos de dengue que involucren una dinámica cíclica (con estacionalidad) de la transmisión de la enfermedad. Esto permitirá la construcción de modelos matemáticos epidemiológicos para dengue más complejos, estimar otros parámetros y por ende responder otras preguntas asociadas a la enfermedad.

## 1.2 Objetivos

### 1.2.1 Objetivo general

Estimar los parámetros epidemiológicos tasa de contacto efectiva promedio vector-humano ( $\beta_0$ ) y el grado de la estacionalidad de esa tasa ( $\eta$ ), desconocidos en la literatura para la fiebre del dengue en Puerto Rico, mediante un modelo estadístico, un modelo matemático epidemiológico con estacionalidad y datos de incidencia mensual del dengue en Puerto Rico durante el periodo de tiempo abril 2011 hasta abril 2013.

### 1.2.2 Objetivos específicos

1. Determinar la estabilidad de los equilibrios correspondientes al modelo matemático de ecuaciones diferenciales no-lineales sin estacionalidad a través de la teoría matemática de sistemas dinámicos.
2. Utilizar datos epidemiológicos de dengue (incidencia mensual) para estimar los parámetros de transmisión de la enfermedad en Puerto Rico bajo el modelo de ecuaciones diferenciales con estacionalidad propuesto en este trabajo.
3. Encontrar la solución del modelo matemático que mejor se ajuste a los datos disponibles utilizando los parámetros estimados.
4. Establecer intervalos de confianza para las estimaciones encontradas de los parámetros  $\beta_0$  y  $\eta$  del modelo propuesto.

## CAPÍTULO 2

# EPIDEMIOLOGÍA DEL DENGUE Y DENGUE EN PUERTO RICO

El dengue es una enfermedad causada por la infección con uno de cuatro serotipos del virus identificados como DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4, los cuales se encuentran estrechamente relacionados antigénicamente [25]. Este virus pertenece a la familia Flaviviridae y la identificación de un serotipo en particular se lleva a cabo mediante pruebas serológicas <sup>1</sup> [66]. La enfermedad se presenta en todas las regiones tropicales y subtropicales del planeta y es transmitida a los humanos por medio de la picadura de un mosquito hembra infectado con el virus en cualquiera de sus cuatro serotipos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) el dengue es un problema de salud pública mundial, pues en los últimos años su transmisión ha aumentado de manera significativa en zonas urbanas y semi-urbanas [68].

En la isla de Puerto Rico el dengue es una enfermedad de carácter endémico. Anualmente el gobierno gasta millones de dólares a través del Departamento de Salud del país y otras instituciones, en medidas de control contra los vectores de la enfermedad. Entre las medidas se encuentran la fumigación al aire libre y la aplicación de larvicidas en los escenarios acuáticos donde el mosquito se desarrolla

---

<sup>1</sup> Examen de sangre para detectar la presencia de anticuerpos contra un microorganismo.

*http : //umm.edu/health/medical/spanishency/articles/fiebre – del – dengue – hemorragico.* University of Maryland Medical Center.

[51]. En la actualidad, no existe una vacuna que proteja contra el dengue pero se adelantan estudios para el desarrollo de una vacuna tetravalente (protección contra cualquier serotipo del virus) y así darle a la humanidad una medida de control y prevención al problema [17, 26, 69].

### 2.0.3 Ciclo de Transmisión del dengue.

La enfermedad del dengue presenta un ciclo de transmisión como se ilustra en la Figura 2-1, es decir, el virus (arbovirus) del dengue es transmitido a los seres humanos a través de la picadura de artrópodos o mosquitos hembras infectados de la especie *Aedes aegypti* (principal vector de la enfermedad<sup>2</sup>) [66]. Ahora, cuando el mosquito hembra *Aedes aegypti* pica a una persona que se encuentra en periodo de viremia, el mosquito puede infectarse y posteriormente transmitir la enfermedad a otras personas susceptibles. Es decir, luego de que el mosquito adquiere el agente infeccioso y que éste se incuba de manera exitosa en el artrópodo en un periodo de tiempo que oscila entre los 8 y 12 días (conocido como *periodo de incubación extrínseca del virus*<sup>3</sup>), el virus puede propagarse a otros individuos no infectados [25]. Una vez se infecta, el mosquito se convierte en portador infeccioso de la enfermedad por el resto de su vida [49]. Por su parte, una persona que logra recuperarse de la enfermedad causada por un serotipo en particular, adquiere inmunidad de por vida contra ese serotipo e inmunidad temporera y parcial contra los serotipos restantes [50, 66].

---

<sup>2</sup> Un vector secundario del virus de dengue es el mosquito *Aedes albopictus*, el cual se concentra en Asia pero que se ha extendido a América del Norte y Europa, debido al comercio internacional de neumáticos usados (que se convierten en un hábitat para su proliferación). El mosquito *Aedes albopictus* tiene un alto grado de adaptabilidad y puede sobrevivir en las regiones más frías de Europa [55, 68].

<sup>3</sup> El periodo de tiempo para la incubación extrínseca depende de las condiciones ambientales, en especial de la temperatura [66].

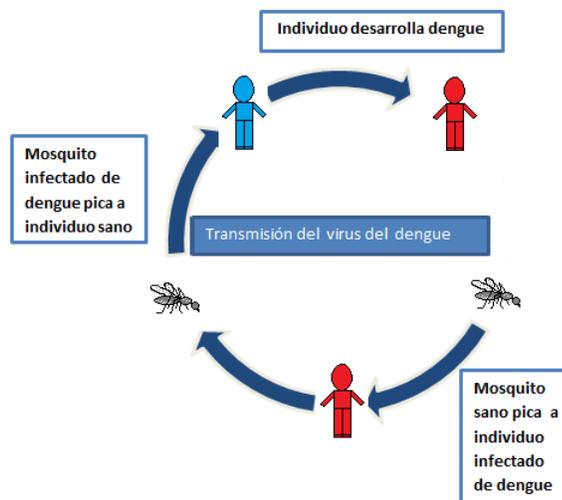


Figura 2-1: Ciclo de transmisión del virus del dengue.

#### 2.0.4 Manifestaciones clínicas del dengue.

Tras la picadura de un mosquito hembra infectado por el virus del dengue y un periodo de incubación en el huésped que oscila de 3 a 14 días (en promedio 4 a 6 días), la persona puede presentar un periodo de fiebre aguda que dura entre 2 y 10 días [25]. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo al paciente, ya que dependen del serotipo con el que se encuentra infectado, el estado inmune del individuo, su edad y del transfondo de su historia médica. En términos generales, los síntomas característicos de la enfermedad son: aparición repentina de fiebre alta, dolor de cabeza frontal, dolor retro-orbitario, dolor muscular, náuseas, debilidad y erupciones cutáneas [25, 68].

El dengue hemorrágico (DH) o fiebre de dengue hemorrágico (FDH), es una forma grave de la enfermedad del dengue que en muchos casos es mortal. Esta forma de dengue se da, principalmente en los niños y puede deberse a cualquiera de los serotipos del virus. Se inicia con una fiebre común y, después de varios días se presentan alteraciones en los vasos sanguíneos, insuficiencia circulatoria, hipotensión y un síndrome de choque por dengue (SCD) [50].

## 2.1 Biología y ecología del mosquito *Aedes aegypti*.

El mosquito *Aedes aegypti* es un artrópodo cuyo hábitat se encuentra en las áreas tropicales y subtropicales del planeta, generalmente entre las latitudes de  $35^{\circ}N$  y  $35^{\circ}S$  que corresponden a áreas con aproximadamente un verano isotérmico de  $10^{\circ}C$ . El *Aedes aegypti* es considerado uno de los mosquitos más eficientes por arbovirus, ya que pica con frecuencia a los seres humanos, es decir, es altamente antropofílico; prosperando muy cerca de los domicilios humanos inclusive dentro de las viviendas [66]; por lo que sus criaderos son bastante variados. Esta especie de mosquito tiene un gran poder de adaptabilidad; en general, se instala en lugares oscuros, sombreados y en recipientes con aguas limpias o relativamente contaminadas, carentes de sales y materia orgánica. Tales requerimientos pueden variar de acuerdo con las condiciones que se necesiten para la oviposición (postura de huevos) y para la disponibilidad de alimento [17, 55]. Su ciclo biológico se compone de cuatro fases: huevo, larva, pupa y finalmente el mosquito adulto (ver Figura 2-2).

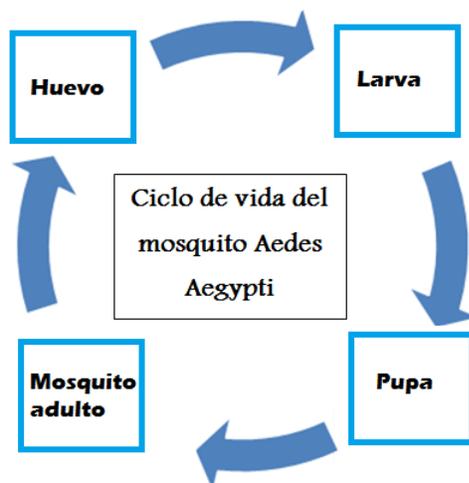


Figura 2-2: Ciclo de vida del mosquito *Aedes aegypti*.

El resultado de la oviposición del *Aedes aegypti* son huevos de aproximadamente  $1mm$  de longitud. En su fase inicial de postura tienen una apariencia de color blanco, pero en poco tiempo adquieren un color negro brillante. Son fecundados durante la postura de la hembra y el desarrollo del embrión se completa en un periodo de tiempo

de 48 horas (siempre que las condiciones ambientales sean húmedas y cálidas), pero puede prolongarse hasta en 5 días si se encuentran expuestos a temperaturas bajas. Posterior a ello, los huevos pueden eclosionar dentro de los 2 o 3 días siguientes; aunque pueden ser capaces de resistir a procesos de desecación y exposición de temperaturas extremas que permitan que sobrevivan de 7 meses a un año [48, 55].

En el estado larval ocurre el proceso de crecimiento que va desde  $1mm$  hasta  $7mm$  de longitud. En esta fase, estos organismos pasan la mayor parte del tiempo alimentándose de materia orgánica y microbiótica, completando así su desarrollo entre 5 y 7 días bajo condiciones favorables de temperatura que oscilan de los  $25^{\circ}C$  a  $29^{\circ}C$  ( $77^{\circ}F - 84.2^{\circ}F$ ). Con frecuencia, tal periodo se lleva cabo en un promedio de 4-10 días. Por otra parte, las larvas del *Aedes aegypti* suelen reconocerse por sus movimientos en forma de S y por poca tolerancia a la luz solar, proceso conocido como fototropismo negativo. Las larvas no sobreviven a temperaturas que estén por debajo de los  $10^{\circ}C$  ( $50^{\circ}F$ ) ni tampoco a temperaturas que superen en promedio los  $44^{\circ}C - 46^{\circ}C$  ( $111.20^{\circ}F - 114.80^{\circ}F$ ); además, se impide el proceso de fase larvaria a pupa si se encuentra en un ambiente por debajo de los  $13^{\circ}C$  ( $55.4^{\circ}F$ ) [48, 55, 64].

El estado pupal demora de 1 a 3 días a temperaturas que oscilan entre  $27.8^{\circ}C$  y  $32.2^{\circ}C$  ( $82^{\circ}F - 90^{\circ}F$ ). A temperaturas menores esta fase puede extenderse a 5 o más días [64]. Las pupas no se alimentan y permanecen estáticas la mayor parte del tiempo. Es en esta fase de reposo es donde se desarrollan las transformaciones anatómico-fisiológicas hasta la aparición del mosquito *Aedes aegypti*; siendo muy sensibles a los estímulos externos tales como vibraciones y manteniéndose en la superficie del agua gracias a su flotabilidad, propiedad que facilita la emergencia del insecto adulto [48].

El adulto que emerge del estado pupal<sup>4</sup>, es un mosquito de color negro con diseños blanco-plateados formados por escamas claras que se disponen simulando la forma de una lira en el dorso del torác, mostrando un anillado característico a nivel de los tarsos, la tibia y fémures de las patas [55]. Dentro de las 24 horas posteriores a la emergencia del insecto adulto, éste empieza a aparearse dando inicio así a su ciclo de reproducción.

La hembra de *Aedes aegypti* es hematófaga, es decir, es un insecto que se alimenta de sangre y en especial de la sangre humana. Esta alimentación sanguínea es necesaria como fuente de proteínas para el desarrollo de los huevos y se lleva a cabo mediante picaduras al huésped generalmente durante las horas de la mañana o al atardecer y en ciertas condiciones de iluminación, pueden picar durante la noche. Luego de estar completamente llena (2-3 mg de sangre) empieza la oviposición, la cual se completa en 2-3 días y da como resultado un promedio de 200 huevos que son dispersos en diferentes lugares [48].

La Organización Mundial de la Salud (OMS, ver [49]) sostiene que la transmisión vertical (transmisión transovárica o de madre a cría) del virus del dengue se ha demostrado en el laboratorio, pero casi nunca en el campo y que la importancia de la transmisión vertical para el mantenimiento del virus en periodos interepidémicos aún no se entiende de forma clara.

## 2.2 El dengue en Puerto Rico

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, siglas en inglés) son institutos federales de salud pública adscritos al Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos de América [33]. Estas entidades junto

---

<sup>4</sup> El ciclo completo del *Aedes aegypti* (huevo-adulto) varía según la temperatura y la disponibilidad de alimento, pero en condiciones favorables se completa en 10 días [48, 55, 64].

con el Departamento de Salud de Puerto Rico (PRDH, siglas en inglés) a través del Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue (PDSS, siglas en inglés), son las instituciones que tienen en Puerto Rico, además de diseñar estrategias de prevención y control de las enfermedades que afectan a la población en general, la competencia de registrar todos los casos sospechosos y confirmados de dengue clásico y dengue hemorrágico en la isla. Dicha labor ha sido implementada durante más de treinta años, pues en la isla la notificación de los casos generados por ésta enfermedad deben ser reportados por ley [35].

La era moderna del virus de dengue en el territorio puertorriqueño comenzó con la gran epidemia bajo el serotipo DEN-3 en el año 1963, y de allí en adelante, de manera progresiva fueron circulando en la población los serotipos restantes del virus (DEN-2, DEN-1, DEN-4) [53].

Con respecto a las epidemias de dengue desde 1990 hasta el presente, se han declarado en Puerto Rico cinco epidemias de dengue. La primera epidemia ocurrió en 1994 donde el número de casos sospechosos por dengue alcanzó la cifra de 24700, la segunda epidemia de dengue en 1998 en donde se reportaron 17000 casos sospechosos, la tercera tuvo lugar en el año 2007 en donde 10508 casos sospechosos hicieron presencia en la isla y la cuarta epidemia al año 2010 la cual tuvo la suma de 26766 casos presuntos por infecciones con el virus del dengue [35].

Año	Número de casos sospechosos
1994	24700
1998	17000
2007	10508
2010	26766

Tabla 2–1: Número de casos sospechosos en años epidémicos en Puerto Rico.

Por otra parte, a principios del mes de septiembre del 2012 se habían notificado 4816 casos sospechosos, de los cuales 1737 habían sido confirmados por laboratorio y 21 casos fueron clasificados como dengue hemorrágico. Luego, la quinta epidemia de

dengue en Puerto Rico fue declarada para ese año cuando el informe correspondiente a la semana 37 (del 9 al 15 de septiembre) mostró 342 casos de dengue, cifra que sobrepasaba el umbral epidémico. El umbral epidémico de dengue en Puerto Rico para un año en particular, representa el percentil 75 de la distribución de los presuntos casos notificados de dengue que van desde el año 1986 hasta el año inmediatamente anterior (tomado del informe semanal de vigilancia del dengue - semana 28, datos al 13 de agosto de 2013).

La epidemia declarada en el año 2012 tuvo extensión hacia el año 2013, en donde, para la semana del 5 al 11 de marzo, se notificaron 282 presuntos casos; mientras que en la semana inmediatamente anterior (del 26 de febrero al 4 de marzo) se reportaron 300 casos. Los datos del CDC establecen que para los primeros meses del 2013 se habían notificado 4129 presuntos casos, de los cuales 2034 (49.2%) fueron confirmados por laboratorio y cuatro resultaron ser dengue hemorrágico [67].

### **2.2.1 Estacionalidad del dengue en Puerto Rico**

El sistema de precipitación de lluvias en Puerto Rico es muy variable en relación a su carácter temporal y espacial. De forma eventual, el periodo de sequía comienza en general en el mes de diciembre y culmina en el mes de marzo o abril; seguido luego de un periodo de fuertes lluvias a finales de abril y a principios del mes de mayo [36]. Estas lluvias tienden a disminuir de manera significativa en junio y julio, y posterior a ello, comienza el periodo “tradicional” húmedo de lluvias abundantes que se prolonga del mes de agosto hasta el mes noviembre, dando como resultado un aproximado del 50% de la lluvia anual que cae sobre la isla [36]. La endemicidad del virus del dengue en Puerto Rico ha motivado durante años el estudio longitudinal de carácter descriptivo, estadístico, entomológico, entre otros; de la dinámica de la enfermedad en la isla en un intento por precisar los patrones de comportamiento del dengue en Puerto Rico a través de alguna relación con el medio ambiente y poder así predecir epidemias y tomar las medidas de control a las que haya lugar. En este

orden de ideas, Barrera [7] estudia, de forma descriptiva, la dinámica del dengue en la isla a través de la incidencia mensual de los casos sospechosos que fueron reportados al sistema de vigilancia epidemiológica en el periodo comprendido entre enero de 1986 y julio de 2010. En sus análisis, Barrera sostiene que los casos de dengue generalmente alcanzan un máximo entre septiembre y noviembre, y un mínimo entre abril y mayo. Esto es, los casos sospechosos por dengue regularmente empiezan a disminuir durante la época de invierno en el hemisferio norte, cuando en Puerto Rico disminuyen la precipitación y temperatura ambiental [7]. Sostiene además, que aunque exista algún tipo de “regularidad” en el comportamiento anteriormente expuesto, pueden ocurrir casos excepcionales en donde la incidencia de dengue no disminuya como pudiese esperarse; citando los ejemplos ocurridos en los periodos 1997-1998 y 2009-2010, ya que en el tiempo comprendido entre diciembre y mayo no se observó tal cambio, sin embargo fueron años epidémicos en Puerto Rico [7]. Por último, Barrera resume que el ciclo anual del dengue puede interpretarse como la división de tres épocas: una época de baja transmisión o post-epidémica (diciembre a mayo), una época pre-epidémica o de incremento geométrico (junio a julio) y una época epidémica que va de septiembre a noviembre.

Por otra parte, Scott *et al.* [58] llevaron a cabo un estudio entomológico con el objetivo de determinar si las tasas de múltiple alimentación (picaduras) del *Aedes aegypti* variaban según la temporada (estacionalidad) y la geografía de la isla. En este estudio, los autores hacen uso de técnicas histológicas y de análisis de regresión lineal para asociar la frecuencia de picadura de los mosquitos con diferentes categorías estacionales en la temperatura (caliente, moderado, frío). Consideran la temperatura mensual durante un periodo de tiempo de 2 años (enero de 1991 hasta enero de 1993) en diferentes zonas urbanas de la municipalidad de San Juan. Así que, concluyen que la temperatura promedio en la isla solamente explica el 0.8% de

la variabilidad de la frecuencia de picadura del mosquito, es decir, en estos estudios la relación lineal no fue estadísticamente significativa.

Por otro lado, Keating [40] estudia de forma longitudinal la relación entre las fluctuaciones de la temperatura y la incidencia cíclica del dengue en Puerto Rico a través de análisis de regresión multivariable. Keating apoyado en los trabajos de Jetten y Focks (1997) [37] supone que el efecto de la lluvia en la densidad de mosquitos hembra no es la misma para todos los vectores de dengue debido a la variabilidad de sus sitios o áreas de reproducción y que encontrar relaciones estadísticamente significativas entre la densidad de mosquitos, la incidencia del dengue y la precipitación es extremadamente difícil. Sin embargo, crea un modelo empírico utilizando datos de casos de dengue confirmados por laboratorio del periodo comprendido entre 1988 y 1992, junto con datos de la temperatura promedio mensuales del periodo comprendido entre 1988 y 1992. En sus análisis, Keating encontró que para cada año el pico de los casos de dengue oscilaba entre septiembre y noviembre, y que se asociaban significativamente con los picos de la temperatura promedio ocurridos aproximadamente 12 semanas antes. Sostiene además, que el retardo de 12 semanas representa en conjunto, el tiempo que toma la larva en desarrollarse como adulta, la disminución del periodo de incubación extrínseca del virus (causado según Keating por el aumento de la temperatura), la intensificación de los mosquitos infectados, el aumento de la tasa de picadura, el inicio de los síntomas en el paciente y finalmente el diagnóstico e informe confirmado por laboratorio como positivo de dengue. Afirma también, que aunque obtiene resultados importantes en su modelo, deben incorporarse factores como cambios demográficos, cambios socio-económicos, las precipitaciones, ampliar el periodo de estudio, entre otros; de tal forma que permitan tener conclusiones más exactas y generales de la relación entre la temperatura y la incidencia de dengue en Puerto Rico.

El efecto local y global del clima en la transmisión de dengue en Puerto Rico es estudiado por Johansson *et al.* [38], los cuales sostienen que la incidencia del dengue en la población humana es potencialmente “confusa” por efectos de covariación estacional y heterogeneidad espacial, es decir, las variables climáticas y el virus del dengue fluctúan en función de las características geográficas presentes en la isla [7]. Las ideas expuestas anteriormente y la endemicidad del dengue en Puerto Rico nos motivan a incorporar en nuestro modelo la *estacionalidad* en la dinámica de transmisión del dengue en la isla.

Algunos modelos epidemiológicos propuestos para la fiebre del dengue, también han incorporado el factor “*estacionalidad*” con funciones dependientes del tiempo (generalmente de tipo periódico) que simulan la tasa de reclutamiento del mosquito *Aedes aegypti* o la tasa de infección por el virus del dengue. Entre estos trabajos encontramos los publicados por Coutinho *et al.* [13], Katri [39] y Massad [47] que consideran la transmisión vertical del virus e introducen funciones trigonométricas para explicar como la variación estacional influencia en el proceso de maduración de los huevos que logran sobrevivir a las fases larvaria y pupal para finalmente emerger como mosquitos adultos. Por otro lado, Andraud *et al.* [3] y González *et al.* [23] construyen modelos para dengue e introducen la estacionalidad con funciones trigonométricas dependientes del tiempo que representan tasas de reclutamiento para la población mosquitos.

También encontramos el trabajo de Aguiar *et al.* [1] en donde se estudia un modelo para dengue multi-cepa con inmunidad temporera y posibles infecciones secundarias. Aguiar *et al.* considera la dinámica de dos serotipos del dengue circulando en la población e incorpora como una función periódica dependiente del tiempo para la tasa de transmisión de la enfermedad en los humanos.

Así que, para capturar la dinámica estacional del dengue en Puerto Rico usando los datos disponibles, incorporamos estacionalidad al modelo propuesto en esta tesis

considerando la *función tasa de contacto efectiva vector-humano* dada por

$$\beta_h(t) = \beta_0 \cdot (1 + \eta \cdot \text{sen}(\omega(t + \phi))), \quad (2.1)$$

siendo  $\beta_0$  la tasa de contacto efectiva promedio vector-humano con  $\eta$  el grado (amplitud) de la estacionalidad,  $\omega$  la frecuencia estacional y  $\phi$  el desplazamiento de fase de la tasa de contacto efectiva promedio vector-humano respectivamente. Por lo tanto, dado que el parámetro  $\beta_0$  está definido por

$$\beta_0 = \left( \frac{\text{número de picaduras}}{\text{unidad de tiempo}} \right) \left( \frac{\text{probabilidad de transmisión}}{\text{número de picaduras}} \right)$$

y que es difícil encontrarlo en la literatura, nos resulta interesante estimarlo a través de los datos de dengue confirmados por laboratorio disponibles y la teoría de problemas inversos aplicada al modelo epidemiológico propuesto este trabajo representado mediante un sistema de ecuaciones diferenciales no-lineales.

### 2.3 Los Datos

El Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue en Puerto Rico es una entidad adscrita al CDC y al Departamento de Salud de la isla con la finalidad de proporcionar información temprana y precisa sobre la actividad del dengue en términos del tiempo de aparición, ubicación del problema, serotipos del virus y gravedad de la epidemia, de tal manera que se pueda predecir en detalle la transmisión del virus en la población e implementar las medidas de control pertinentes [53].

Este sistema de vigilancia trabaja de forma anticipada y proactiva, es decir, el trabajo se lleva a cabo de manera colectiva entre los médicos privados, centros de salud, hospitales públicos y hospitales privados; ya que son ellos quienes envían muestras de sangre a través del personal del Departamento de Salud o laboratorios privados para que sean analizadas y diagnosticadas por la Sección de Dengue del CDC. Posterior a ello, los resultados son provistos a la fuente que suministró la

muestra y al personal del control del vector del Departamento de Salud, y finalmente los análisis epidemiológicos se publican por medio del informe de vigilancia del dengue [52].

La metodología de laboratorio implementada para el diagnóstico del dengue en la Sección del Dengue del CDC, es generalmente el aislamiento del virus (ya sea por inoculación o por cultivo celular) para determinar el serotipo infectante, y las pruebas ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay - Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) de diagnóstico serológico para detección de anticuerpos IgM e IgG (Inmunoglobulina M e Inmunoglobulina G) contra dengue. De allí, se estima que el 40% de los casos reportados dan una prueba positiva, aproximadamente un 15% dan una prueba negativa y cerca de un 45% de los casos notificados quedan como indeterminados, debido a que no se recibe una muestra sanguínea de periodo convaleciente para así descartar un caso de dengue si el resultado fuese negativo. Apesar de la proporción significativa de los casos indeterminados, los laboratorios no se preocupan por la necesidad clínica de diagnóstico de casos individuales, sino en la necesidad de datos confiables para la vigilancia de la salud pública [52].

En este orden de ideas, los datos utilizados en este trabajo fueron suministrados por el Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue mediante el Departamento de Salud de Puerto Rico y Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Subdivisión de Dengue. Estos datos corresponden a los casos del virus del dengue *confirmados por laboratorio (incidencia mensual)* comprendidos desde abril de 2011 hasta abril de 2013, (ver Figura 2-3).

Por otra parte, para estimar los parámetros con el modelo propuesto en este trabajo de tesis, se hace uso de valores numéricos para algunos parámetros que han sido encontrados en la literatura.

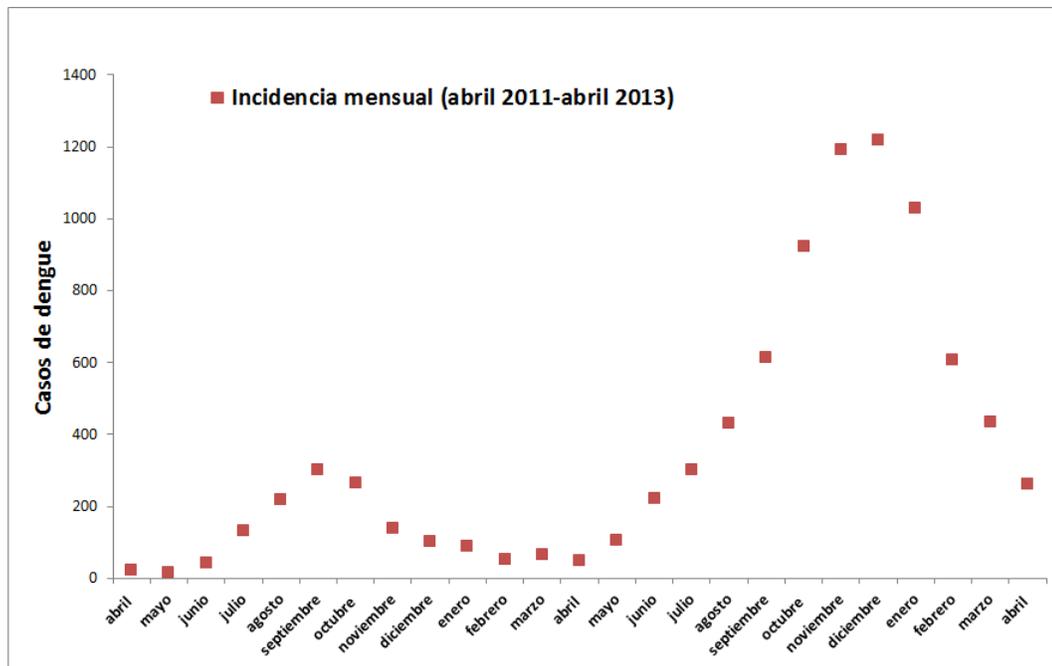


Figura 2-3: Casos de dengue confirmados por laboratorio (incidencia mensual) del periodo de tiempo abril 2011 hasta abril 2013.

# CAPÍTULO 3

## MODELOS MATEMÁTICOS EPIDEMIOLÓGICOS PREVIOS

Para ilustrar mejor las ideas del tipo de modelo matemático discutido en esta tesis, discutiremos algunos ejemplos y con ello los aspectos generales relacionados al desarrollo matemático que se encuentran incluidos en la construcción y análisis de modelos matemáticos epidemiológicos, es decir, la metodología matemática para describir la propagación de enfermedades infecciosas en una población de individuos. Los modelos de ésta naturaleza son construidos teniendo en cuenta una estructura de acuerdo a la epidemiología de la enfermedad, la forma de incidencia, la distribución del tiempo de espera en cada estatus epidemiológico, la estructura demográfica, y las interacciones demográfica-epidemiológicas [29]; de manera que tales consideraciones permiten el desarrollo de un sin número de modelos haciéndolo aceptable a las preguntas que el investigador desee estudiar.

En 1911, el médico Sir Ronald Ross publicó un modelo matemático describiendo la dinámica de la transmisión y control de la malaria en su trabajo titulado “*La prevención de la malaria*” convirtiéndose en el pionero de la construcción de modelos matemáticos para describir las enfermedades transmitidas por vectores mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales (ver [54] para más detalles). En su modelo, Ross describe de forma simple el proceso de infección por malaria mediante un sistema de dos ecuaciones diferenciales dadas por

$$\frac{dI}{dt} = bp_1i \frac{(N_1 - I)}{N_1} - \gamma I, \quad (3.1)$$

$$\frac{di}{dt} = bp_2(N_2 - i)\frac{I}{N_1} - \mu i. \quad (3.2)$$

En este modelo,  $N_1$  representa la población total de humanos en un lugar determinado,  $N_2$  es la población total de mosquitos (asumida como constante),  $I(t)$  es el número de humanos infectados con malaria en el tiempo  $t$ ,  $i(t)$  es el número de mosquitos infectados con malaria,  $b$  es la frecuencia con la que pican los mosquitos,  $p_2$  es la probabilidad de transmisión de la malaria del humano a el vector,  $p_1$  es la probabilidad de transmisión de la malaria del mosquito a humanos,  $\gamma$  es la tasa a la cual los humanos se recuperan de la enfermedad y finalmente  $\mu$  es la tasa de mortalidad natural del mosquito [4].

La Ecuación (3.1) es interpretada de la siguiente manera: durante un intervalo pequeño de tiempo  $dt$ , cada mosquito infectado de malaria pica  $bdt$  humanos, de una fracción de la población igual a  $\frac{N_1 - I}{N_1}$  que no se encuentra infectada. Ahora, dado que  $p_1$  es una probabilidad de transmisión, se tienen  $bp_1i\frac{(N_1 - I)}{N_1}$  nuevos humanos infectados y un número  $\gamma I dt$  de individuos recuperados en ese mismo intervalo de tiempo [4].

De forma análoga, la Ecuación (3.2) describe que cada mosquito no infectado pica  $bdt$  humanos, de una fracción de la población  $\frac{I}{N_1}$  que ya se encuentra infectada. Luego, teniendo en cuenta la probabilidad de transmisión  $p_2$ , se tienen  $bp_2(N_2 - i)\frac{I}{N_1}$  mosquitos infectados nuevos. Además, en este punto se asume que la infección por malaria no conduce a la muerte del vector y que el número de mosquitos que muere por causas naturales es  $\mu idt$ .

Para analizar su modelo, Ross considera los estados estacionarios (equilibrios) de su sistema de ecuaciones dados cuando  $\frac{dI}{dt} = 0$  y  $\frac{di}{dt} = 0$ , es decir cuando la solución de la ecuación diferencial es constante. Así, Ross obtiene un primer equilibrio dado por  $(I, i) = (I_0, i_0) = (0, 0)$  llamado *equilibrio libre de malaria*; y un

segundo equilibrio  $(I, i) = (I_1, i_1)$  con

$$I_1 = N_1 \frac{1 - \frac{\gamma\mu N_1}{b^2 p_2 p_1 N_2}}{1 + \frac{\gamma N_1}{b p_1 N_2}} \quad y \quad i_1 = N_2 \frac{1 - \frac{\gamma\mu N_1}{b^2 p_2 p_1 N_2}}{1 + \frac{\mu}{b p_2}},$$

llamado *equilibrio endémico*. Obsérvese que  $I_1 > 0$  e  $i_1 > 0$  siempre que el número de mosquitos sobrepase el umbral crítico

$$N_2 > \frac{\gamma\mu N_1}{b^2 p_2 p_1} = N_2^*. \quad (3.3)$$

Es decir, siempre que la Ecuación (3.3) se satisfaga, la malaria estará de forma persistente en un espacio determinado. Ross concluye además que si el número de mosquitos  $N_2$  se reduce por debajo del umbral crítico  $N_2^*$ , sólomente el equilibrio  $(I_0, i_0)$  prevalecerá y por lo tanto la enfermedad desaparecerá; en particular, no es necesario eliminar todos los mosquitos para erradicar la malaria (punto que Ross quería enfatizar en su modelo) [4].

Por otro lado, el médico Anderson Gray McKendrick quien estuvo con Ronald Ross en una misión en Sierra Leona para combatir la malaria, en el año 1926 publicó un artículo sobre *“Las aplicaciones de las matemáticas a problemas médicos”* en el cual introducía un modelo matemático de tiempo continuo (al igual que Ross) para epidemias teniendo en cuenta aspectos estocásticos del proceso infeccioso y de la recuperación [4]. Por otra parte, William Ogilvy Kermack aunque hacía investigaciones en el campo de la química orgánica, también comenzó a colaborar con McKendrick en la modelación matemática de epidemias y a partir de 1927 publicaron juntos una serie de *Contribuciones a la teoría matemática de epidemias* (ver [41–43]) donde estudiaron modelos epidémicos determinísticos [4]. En el modelo epidemiológico SIR de Kermack-McKendrick de 1927 [41], se divide a la población en tres clases o compartimentos epidemiológicos descritos de la siguiente forma:

$S(t)$  representa el número de individuos que son propensos o susceptibles a la enfermedad y que en el tiempo  $t$  todavía no han sido infectados.  $I(t)$  representa el conjunto de individuos infectados en el tiempo  $t$ , en donde un individuo infeccioso “puede” propagar la enfermedad al tener contactos efectivos con individuos susceptibles. Finalmente,  $R(t)$  representa los individuos recuperados en el tiempo  $t$  y que no vuelven a reinfectarse o que adquieren inmunidad. Por ende, la población total estará dada por  $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ .

Tal como se describe en Brauer y Castillo-Chávez [10], se asume que el proceso epidémico es determinístico, esto es, el modelo propuesto describe la dinámica de la población mientras la enfermedad evoluciona en el tiempo, dependiendo de variables determinadas por parámetros del modelo, las condiciones iniciales y el número de variables que pueden ser descritas como distribuciones de probabilidad (estocasticidad). Además, la construcción del modelo en términos de las razones de cambio de las clases o compartimentos epidemiológicos en consideración, está basada en suponer que los miembros en cada uno de ellos pueden describirse como funciones diferenciables del tiempo; hipótesis que parece ser razonable cuando el brote de la enfermedad tiende a estabilizarse en el tiempo y no razonable al inicio de la misma cuando se encuentran solamente unos pocos infectados. Es decir, cuando existen pocos miembros al principio del brote infeccioso esto dependerá de los contactos aleatorios que puedan darse entre esos pocos individuos [10].

Por otro lado, en este modelo Kermack-McKendrick consideran los siguientes supuestos: a) un individuo promedio de la población hace contacto suficiente para transmitir la infección a otros con  $\beta N$  por unidad de tiempo (aquí  $\beta$  es la *tasa de infección* y está dado por  $\beta = \left( \frac{\text{número de contactos}}{\text{unidad de tiempo}} \right) \times \left( \frac{\text{probabilidad de transmisión}}{\text{número de contactos}} \right)$ ). Esta hipótesis, describe que como la probabilidad de que un contacto al azar de un individuo infeccioso con un individuo susceptible es  $\frac{S}{N}$ , entonces el número de nuevos infectados en la unidad de tiempo infecciosa es  $\beta N \left( \frac{S}{N} \right) I = \beta SI$  (aquí el producto  $SI$

se le conoce como *incidencia por acción de masa*). Otro punto de vista, puede ser afirmar que para un contacto con un susceptible la probabilidad de que ese contacto sea con un individuo infeccioso es  $\frac{I}{N}$  y por lo tanto la tasa de las nuevas infecciones por susceptible  $(\beta N)(\frac{I}{N})$ , dando como tasa de nuevas infecciones  $(\beta N)(\frac{I}{N})S = \beta SI$ . El supuesto *b*) es que los infectados dejan la clase infecciosa a una tasa  $\gamma I$  por unidad de tiempo; hipótesis que requiere de un análisis matemático más profundo puesto que suponer una tasa de recuperación proporcional al número de infectados no tiene sentido epidemiológico [9, 10]. Para ello, se considera la *cohorte* de todos los individuos que fueron infectados una vez y se toma  $v(s)$  como el número de estos individuos que siguen siendo infecciosos  $s$  unidades de tiempo. Luego, si una fracción  $\gamma$  de estos individuos abandona la clase de infectados en unidad de tiempo, se sigue que

$$v' = -\gamma v, v(0) = v_0; \quad (3.4)$$

ecuación diferencial cuya solución viene dada por

$$v(s) = v_0 e^{-\gamma s}. \quad (3.5)$$

Por lo tanto, la fracción de individuos que permanecen infectados  $s$  unidades de tiempo después de haber sido infectados es  $e^{-\gamma s}$ , así que el tamaño del periodo infeccioso es distribuido exponencialmente con media  $\int_0^\infty e^{-\gamma s} ds = \frac{1}{\gamma}$ , que es lo que en el supuesto de la tasa de recuperación realmente se utiliza [9, 10]. El supuesto *c*) es que no existe demografía en la población, excepto posiblemente debido a muerte por enfermedad. Y finalmente, el supuesto *d*) el cual dice que no existe muerte por enfermedad y por consiguiente el tamaño de la población total será constante ( $\frac{dN}{dt} = 0$ ) [9, 10].

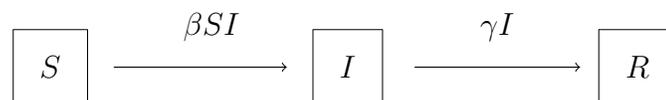


Figura 3–1: Diagrama de flujo del modelo SIR de Kermack-McKendrick (1927).

Así las cosas, el modelo epidemiológico SIR de Kermack-McKendrick (ver Figura 3-1) está dado por el sistema de ecuaciones diferenciales

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (3.6a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \quad (3.6b)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I, \quad (3.6c)$$

con población total dada por  $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ .

En el modelo de Kermack-McKendrick (1927) no se consideran nacimientos o muertes en los respectivos compartimentos epidemiológicos, ya que generalmente la escala de tiempo de un brote epidémico es mucho más corto que una escala de tiempo demográfico, es decir, en el modelo anterior el número de nacimientos y muertes por unidad de tiempo es despreciable. Sin embargo, si se está interesado en estudiar el modelaje de enfermedades de tipo endémico es necesario incorporar una escala de tiempo más grande e incluir la tasa de nacimientos y la tasa de muerte [9]. Ejemplo de lo anterior fue estudiado por Kermack-McKendrick en el año 1932 (ver [42]), en donde ellos incluyen al modelo nacimientos a la clase susceptible de forma proporcional al tamaño total de la población y consideran también la tasa de muerte en cada compartimento proporcional al número de miembros en cada clase.

Un ejemplo de un modelo epidemiológico SIR con dinámica vital (nacimientos y muertes), ilustrado en la Figura 3-2 (ver Capítulo 10 en [9]), está dado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales

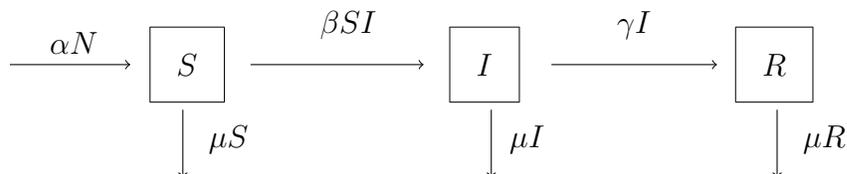


Figura 3-2: Diagrama de flujo del modelo SIR con dinámica vital.

$$\frac{dS}{dt} = \alpha N - \beta SI - \mu S, \quad (3.7a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - (\mu + \gamma)I, \quad (3.7b)$$

$$\frac{dR}{dt} = \gamma I - \mu R, \quad (3.7c)$$

con  $N(t) = S(t) + I(t) + R(t)$ .

En este modelo  $N$ ,  $S$ ,  $I$ ,  $R$ ,  $\beta SI$ ,  $\gamma I$  tienen la misma interpretación que la discutida para el Modelo (3.6). Por su parte,  $\alpha N$  es la tasa de nacimientos/reclutamiento/migración por unidad de tiempo que ingresan la clase susceptible, mientras que  $\mu S$ ,  $\mu I$  y  $\mu R$  son la tasa de muerte natural (no muerte por enfermedad) por unidad de tiempo en cada clase o compartimento epidemiológico. Nótese que  $\frac{dN}{dt} = (\alpha - \mu)N$ , de manera que si  $\alpha > \mu$  el tamaño de la población crece de forma exponencial; si  $\alpha < \mu$  el tamaño de la población decrece de forma exponencial y si  $\alpha = \mu$  entonces la población se mantiene constante en todo tiempo. Además, para este modelo se puede razonar de forma análoga a la que se describió para el Modelo (3.6) y llegar a la Ecuación (3.4) para finalmente concluir que  $\frac{1}{\mu + \gamma}$  es el tiempo promedio que permanece un individuo en la clase infecciosa  $I$ .

Las ideas de Ross y Kermack-McKendrick motivaron a una generación de médicos entomólogos, y a partir de 1950, se dieron grandes avances entorno al tema gracias a los trabajos teóricos de George Macdonald. Todo esto dió una base más sólida de la teoría de las enfermedades infecciosas transmitidas por mosquitos y sus medidas de control; trabajos que a la fecha son considerados como clásicos dentro de la comunidad científica pues su construcción se basa en un lenguaje simple que interrelaciona un conjunto de fenómenos empíricos en la transmisión de patógenos a través de los artrópodos [61]. Es decir, la teoría planteada por Macdonald incluye 1) dinámica de la transmisión de la malaria con un análisis extensivo; 2) fórmula para el *número reproductivo básico*  $\mathcal{R}_0$  (ver detalles en Apéndice B) y la capacidad vectorial; 3) un conjunto de indicadores para la medición de la transmisión de patógenos

por mosquitos, y predicciones bien definidas acerca de sus relaciones cuantitativas; 4) la noción del efecto de control de crecimiento y de sensibilidad a los componentes específicos de la transmisión, especialmente la longevidad de los mosquitos adultos y 5) una amplia aplicación de la teoría a otros escenarios epidemiológicos de enfermedades infecciosas [8, 61]. Ahora, dentro del contexto en que es aplicado este trabajo, la fiebre del dengue como enfermedad transmitida por mosquitos de la clase *Aedes aegypti* (principal vector del arbovirus), también ha sido ampliamente estudiada durante las últimas décadas, dando como resultado variedad de modelos matemáticos que describen la dinámica de la transmisión de la enfermedad, así como también sus medidas de control. Ejemplos de estos estudios son los trabajos de Esteva y Vargas (1999) [19], Feng y Velasco-Hernandez (1997) [20] y Sánchez *et al.* (2006) [56]. En estos trabajos, el análisis se encuentra fundamentado en la teoría de sistemas dinámicos con ecuaciones diferenciales, las cuales se discuten en detalle en la referencia [9].

# CAPÍTULO 4

## METODOLOGÍA DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

### 4.1 Teoría de sistemas dinámicos no lineales.

En las definiciones y teoremas que siguen a continuación, se asume que  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ ,  $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  y  $V : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ .

**Definición 4.1** ([60]). *Un sistema no lineal escrito en la forma  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  es llamado sistema autónomo, es decir, un sistema que no depende explícitamente del tiempo. En otro caso, el sistema es llamado sistema no autónomo.*

**Definición 4.2** ([60]). *Un estado  $\mathbf{x}^*$  es un estado de equilibrio (o punto de equilibrio) del sistema si una vez que  $\mathbf{x}(t)$  es igual a  $\mathbf{x}^*$ , esta permanece igual a  $\mathbf{x}^*$  para todo  $t$ . Matemáticamente, esto significa que el vector constante  $\mathbf{x}^*$  satisface*

$$\mathbf{0} = \mathbf{f}(\mathbf{x}^*).^1$$

---

<sup>1</sup> Nótese que si  $\mathbf{x}^*$  es un punto de equilibrio del sistema  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ , entonces introducir la variable  $\mathbf{y} = \mathbf{x} - \mathbf{x}^*$  implica que  $\mathbf{x} = \mathbf{y} + \mathbf{x}^*$ , de donde se tiene el sistema

$$\dot{\mathbf{y}} = \mathbf{f}(\mathbf{y} + \mathbf{x}^*). \quad (4.1)$$

Luego, existe una correspondencia 1-1 entre las soluciones del sistema  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  y las soluciones del Sistema (4.1), y en adición  $\mathbf{y} = \mathbf{0}$  ( $\mathbf{x} = \mathbf{x}^*$ ) es un punto de equilibrio del Sistema (4.1). Por tanto, estudiar el comportamiento del sistema  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  en una vecindad de  $\mathbf{x}^*$  es equivalente a estudiar el comportamiento del Sistema (4.1) en una vecindad del origen [60].

**Definición 4.3** ([60]). *El estado de equilibrio  $\mathbf{x} = \mathbf{0}$  se dice que es estable si, para cualquier  $R > 0$ , entonces existe un  $r > 0$ , tal que si  $\|\mathbf{x}(0)\| < r$ , entonces  $\|\mathbf{x}(t)\| < R$  para todo  $t \geq 0$ . En otro caso, el punto de equilibrio es inestable.*

**Definición 4.4** ([60]). *Un punto de equilibrio  $\mathbf{0}$  es asintóticamente estable si este es estable, y si en adición existe algún  $r > 0$  tal que  $\|\mathbf{x}(0)\| < r$  implica que  $\mathbf{x}(t) \rightarrow \mathbf{0}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .*

**Definición 4.5** ([60]). *Si la estabilidad asintótica se satisface para cualquier estado inicial, el punto de equilibrio es llamado asintóticamente estable globalmente.*

**Teorema 1** ([9]). *Si todos los valores propios de la matriz jacobiana del sistema  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  evaluada en un punto de equilibrio  $\mathbf{x}^*$  tienen parte real negativa, entonces el equilibrio es asintóticamente estable.*

**Definición 4.6** ([60]). *Una función escalar  $V(\mathbf{x})$  se dice que es definida positiva localmente si  $V(\mathbf{0}) = 0$  y, en una bola  $\mathbf{B}_{R^n} = \{\mathbf{x} \mid \|\mathbf{x}\| < r, \text{ para algún } r > 0\}$  se tiene que  $\mathbf{x} \neq \mathbf{0} \Rightarrow V(\mathbf{x}) > 0$ .*

*Si  $V(\mathbf{0}) = 0$  y la propiedad anterior se cumple en todo el espacio de estados, entonces decimos que  $V(\mathbf{x})$  es definida positiva globalmente.*

**Definición 4.7.** *Una función  $V(\mathbf{x})$  es definida negativa si  $-V(\mathbf{x})$  es definida positiva.  $V(\mathbf{x})$  es semi-definida positiva si  $V(\mathbf{0}) = 0$  y  $V(\mathbf{x}) \geq 0$  para  $\mathbf{x} \neq \mathbf{0}$ .  $V(\mathbf{x})$  es semi-definida negativa si  $-V(\mathbf{x})$  es semi-definida positiva.*

**Definición 4.8** ([60]). *Si, en una bola  $\mathbf{B}_{R^n} = \{\mathbf{x} \mid \|\mathbf{x}\| < r, \text{ para algún } r > 0\}$ , la función  $V(\mathbf{x})$  es definida positiva y tiene derivadas parciales continuas, y si en todo tiempo su derivada a lo largo de cualquier trayectoria de estado del sistema  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$  es semi-definida negativa, es decir,  $\dot{V}(\mathbf{x}) < 0$  entonces  $V(\mathbf{x})$  es llamada una función de Lyapunov para el sistema  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ .*

**Teorema 2 (Estabilidad local [60]).** *Si, en una bola  $\mathbf{B}_{R^n} = \{\mathbf{x} \mid \|\mathbf{x}\| < r, \text{ para algún } r > 0\}$ , existe una función escalar  $V(\mathbf{x})$  con las primeras derivadas parciales continuas tal que*

- $V(\mathbf{x})$  es definida positiva (localmente en  $\mathbf{B}_{\mathbb{R}^n}$ )
- $\dot{V}(\mathbf{x})$  es semi-definida negativa (localmente en  $\mathbf{B}_{\mathbb{R}^n}$ ) entonces el punto de equilibrio  $\mathbf{0}$  es estable. Si, de hecho, la derivada  $\dot{V}(\mathbf{x})$  es definida negativa localmente en  $\mathbf{B}_{\mathbb{R}^n}$ , entonces la estabilidad es asintótica.

**Teorema 3 (Estabilidad global [60]).** *Asumir que existe una función escalar  $V(\mathbf{x})$ , con derivadas de primer orden continuas tal que*

- $V(\mathbf{x})$  es definida positiva
- $\dot{V}(\mathbf{x})$  es definida negativa
- $V(\mathbf{x}) \rightarrow \infty$  cuando  $\|\mathbf{x}\| \rightarrow \infty$

*entonces el equilibrio en el origen es asintóticamente estable globalmente.*

**Definición 4.9 ([60]).** *Un conjunto  $\mathbf{G}$  es un conjunto invariante para un sistema dinámico si cada trayectoria que comienza a partir de un punto en  $\mathbf{G}$  permanece en  $\mathbf{G}$  para todo tiempo futuro.*

**Teorema 4 (Teorema del conjunto invariante local [60]).** *Considere un sistema autónomo de la forma  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ , con  $\mathbf{f}$  continua, y sea  $V(\mathbf{x})$  una función escalar con las primeras derivadas parciales continuas. Suponga que*

- para algún  $l > 0$ , la región  $\Omega_l = \{\mathbf{x} | V(\mathbf{x}) < l\}$  es acotada
- $\dot{V}(\mathbf{x}) \leq 0$  para todo  $\mathbf{x}$  en  $\Omega_l$ .

*Sea  $\mathbf{R} = \{\mathbf{x} \in \Omega_l | \dot{V}(\mathbf{x}) = 0\}$ , y  $\mathbf{M}$  el conjunto invariante en  $\mathbf{R}$  más grande. Entonces, cada solución originada en  $\Omega_l$  tiende a  $\mathbf{M}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .*

**Teorema 5 (Teorema del conjunto invariante global [60]).** *Considere un sistema autónomo de la forma  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$ , con  $\mathbf{f}$  continua, y sea  $V(\mathbf{x})$  una función escalar con las primeras derivadas parciales continuas. Suponga que*

- $V(\mathbf{x}) \rightarrow \infty$  cuando  $\|\mathbf{x}\| \rightarrow \infty$
- $\dot{V}(\mathbf{x}) \leq 0$  sobre todo el espacio de estados.

*Sea  $\mathbf{R} = \{\mathbf{x} | \dot{V}(\mathbf{x}) = 0\}$ , y  $\mathbf{M}$  el conjunto invariante en  $\mathbf{R}$  más grande. Entonces, toda solución globalmente asintóticamente converge a  $\mathbf{M}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ .*

### 4.1.1 Criterio de Routh-Hurwitz

Sean  $n \in \mathbb{N}$ ,  $a_i \in \mathbb{R}$  con  $i = 1, 2, 3 \dots n$  y un polinomio dado por

$$P(x) = x^n + a_1x^{n-1} + \dots + a_{n-1}x + a_n.$$

Se definen las  $n$  matrices de *Hurwitz* dadas por

$$H_1 = \begin{bmatrix} a_1 \end{bmatrix},$$

$$H_2 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix}, \quad H_3 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{bmatrix}, \dots, H_n = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{bmatrix},$$

donde  $a_j = 0$  si  $j > n$ . Entonces, todas las raíces del polinomio  $P(x)$  son negativas o tienen parte real negativa si y sólo si los determinantes de todas las matrices de Hurwitz son positivos, es decir,  $\det(H_j) > 0$ ,  $j = 1, 2, \dots, n$ . Ver más detalles en [2].

Algunos casos particulares se cumplen bajo las siguientes condiciones:

- Para  $n = 2$ , el criterio se cumple siempre que  $a_1 > 0$  y  $a_2 > 0$ .
- Para  $n = 3$ , el criterio se cumple siempre que  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$  y  $a_1a_2 - a_3 > 0$ .
- Para  $n = 4$ , el criterio se cumple siempre que  $a_1 > 0$ ,  $a_3 > 0$ ,  $a_4 > 0$  y  $a_1a_2a_3 > a_3^2 + a_1^2a_4$ .

## 4.2 Estimación de parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS)

En esta sección se describe la metodología general para resolver el *problema inverso o de estimación de parámetros de un sistema no-lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias* teniendo un conjunto de datos disponibles (ver [5, 6, 14] para más detalles). El término “problema inverso” alude a que la solución del modelo que captura la dinámica de los datos disponibles no es obtenida a partir de parámetros

conocidos (*solving forward problem*, en inglés) sino que la solución surge de un proceso de búsqueda a través de los datos que se tienen.

En este trabajo, el vector de parámetros de interés está dado por  $\beta = (\beta_0, \eta, \omega, \phi)^T$  (ver Ecuación (2.1)) y será estimado usando datos de incidencia mensual de dengue confirmada por laboratorio y el método de mínimos cuadrados generalizados (GLS, por sus siglas en inglés) descrito en la Sección 4.2.2. Las condiciones iniciales y algunos valores de los parámetros del modelo han sido fijados con base en referencias previas existentes sobre el tema, asumiendo que éstas son cantidades promediadas.

#### 4.2.1 Descripción de los datos.

Los datos usados en este trabajo corresponden a los casos de dengue *confirmados por laboratorio* (incidencia mensual) del periodo de tiempo comprendido entre abril de 2011 hasta abril de 2013. Los datos son de tipo observacional y fueron suministrados por el Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue mediante el Departamento de Salud de Puerto Rico y Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, siglas en inglés), Subdivisión de Dengue (ver Figura 4–1).

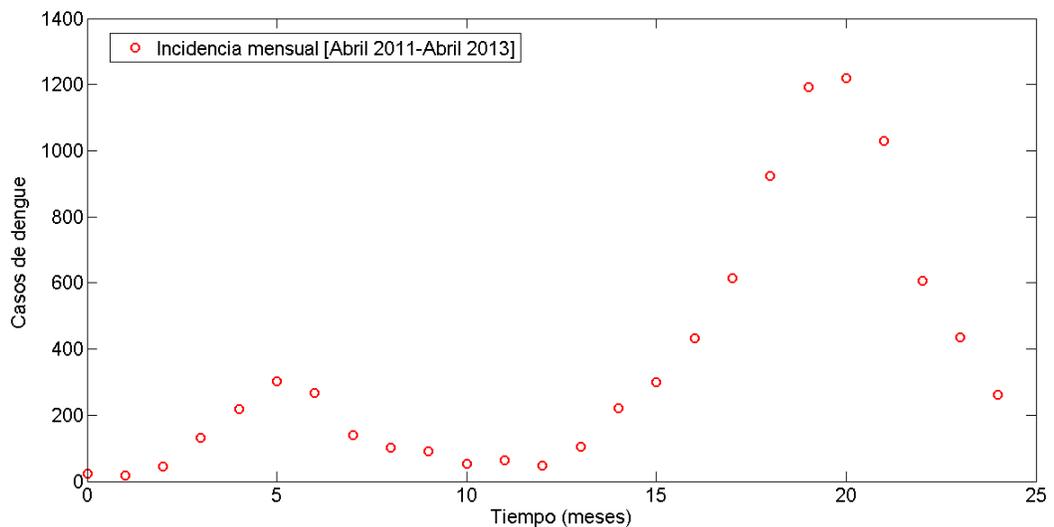


Figura 4–1: Incidencia mensual del dengue en Puerto Rico del periodo comprendido entre abril de 2011 ( $t=0$ ) hasta abril de 2013 ( $t=24$ ).

### 4.2.2 Teoría de estimación de parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS)

La metodología de estimación por mínimos cuadrados está basada en un *modelo estadístico* para el proceso de observación (conocido como proceso de conteo) así como también del *modelo matemático*. El modelo matemático puede ser descrito como

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt}(t) = \mathbf{G}(t, \mathbf{z}(t), \boldsymbol{\beta}) \quad (4.2)$$

con *proceso de observación*

$$\mathbf{Y}(t) = \mathcal{C}\mathbf{z}(t; \boldsymbol{\beta}), \quad (4.3)$$

siendo  $\mathbf{z} \in \mathbb{R}^m$ ,  $\boldsymbol{\beta} \in \mathbb{R}^p$ ,  $\mathbf{G} : \mathbb{R}^{m+p+1} \rightarrow \mathbb{R}^m$  y  $\mathcal{C}$  es una matrix  $r \times m$  llamado operador de observación.

En nuestro caso (Sección 6.1), consideramos  $p = 4$  porque estimaremos 4 parámetros  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \eta, \omega, \phi)^T$ ;  $r = 1$ ,  $m = 7$  porque tenemos 7 ecuaciones diferenciales no-lineales y  $\mathcal{C} = [0000001]$  porque solamente disponemos de un tipo de datos (incidencia mensual de casos de dengue *confirmados por laboratorio* en humanos) para estimar los parámetros de interés.

Se asume además, una forma discreta de las observaciones en las que se tienen  $n$  observaciones dados por

$$\mathbf{Y}(t_i) = \mathcal{C}\mathbf{z}(t_i; \boldsymbol{\beta}), \quad i = 1, \dots, n. \quad (4.4)$$

Por otra parte, como es común en muchas formulaciones estadísticas, se asume que nuestro modelo conocido, junto con una particular elección de parámetros describe con precisión el proceso epidémico, pero que las  $n$  observaciones  $\{Y_i\}_i^n$  son afectadas por desviaciones aleatorias, es decir, errores de medición. Más exactamente, el *modelo estadístico* es asumido como

$$Y_i = z(t_i; \boldsymbol{\beta}_0) + z(t_i; \boldsymbol{\beta}_0)^p \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, n \quad (4.5)$$

donde  $\beta_0$  denota el vector de parámetros “verdadero”,  $\rho \geq 0$  y  $z(t_i; \beta_0)$  corresponde a la parte observada de la solución del Modelo (4.2) en el  $i$ -ésimo tiempo.

Por otro parte,  $\varepsilon_i$  denotan los errores (nótese que el error total es  $z(t_i; \beta_0)^\rho \varepsilon_i$  que son dependientes del modelo) y son asumidos variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas (*i.i.d*) con media cero ( $E(\varepsilon_i) = 0$ ). La característica *i.i.d* significa que los errores no están correlacionados y que tienen varianza idéntica. Se asume que la varianza de los errores es finita, es decir,  $\text{Var}(\varepsilon_i) = \sigma_0^2 < \infty$ .

Cuando  $\rho = 0$  en el Modelo Estadístico (4.5), la metodología de estimación de parámetros es conocida como *mínimos cuadrados ordinarios* (OLS, por sus siglas en inglés). En este trabajo usamos el término *metodología OLS* para indicar estimación de parámetros por mínimos cuadrados ordinarios. De manera que cuando se usa la metodología OLS tenemos que  $E(Y_i) = z(t_i; \beta_0)$  y  $\text{Var}(Y_i) = \sigma_0^2$ , es decir, varianza constante.

Cuando  $\rho \neq 0$  en el Modelo Estadístico (4.5), la metodología de estimación de parámetros es conocida como *mínimos cuadrados generalizados* (GLS, por sus siglas en inglés). En este trabajo usamos el término *metodología GLS* para indicar estimación de parámetros por mínimos cuadrados generalizados<sup>2</sup>. De manera que en este caso, la observación promedio es igual al modelo de predicción, es decir,  $E(Y_i) = z(t_i; \beta_0)$ ; mientras que la varianza en las observaciones es una función puntual del tiempo, estos es,  $\text{Var}(Y_i) = z(t_i; \beta_0)^{2\rho} \sigma_0^2$ . En particular, esta varianza es longitudinalmente no constante y dependiente del modelo.

---

<sup>2</sup> En este trabajo se implementa la metodología GLS considerando  $\rho = 1$  por ser la más usual.

Ahora, dado un conjunto de observaciones  $\mathbf{Y} = (Y_1, \dots, Y_n)$ , el estimador<sup>3</sup>  $\beta_{GLS} = \beta_{GLS}(\mathbf{Y})$  es definido como la solución de las ecuaciones normales

$$\sum_{i=1}^n w_i [Y_i - z(t_i; \beta)] \nabla_{\beta} z(t_i; \beta) = 0, \quad (4.6)$$

donde,  $\nabla_{\beta} = \frac{\partial z}{\partial \beta}$  y  $w_i$  denotan un conjunto de pesos no negativos, definidos por

$$w_i = \frac{1}{z(t_i; \beta)^{2\rho}} \quad i = 1, \dots, n. \quad (4.7)$$

Ahora, suponga que  $\{y_i\}_{i=1}^n$  es una realización del proceso de conteo  $\{Y_i\}_{i=1}^n$  y definimos la función  $L(\beta)$  como

$$L(\beta) = \sum_{i=1}^n w_i [y_i - z(t_i; \beta)]^2. \quad (4.8)$$

$\beta_{GLS}$  es una variable aleatoria, y una realización de esto, denotada por  $\hat{\beta}_{GLS}$ , se obtiene resolviendo

$$\sum_{i=1}^n w_i [y_i - z(t_i; \beta)] \nabla_{\beta} z(t_i; \beta) = 0, \quad (4.9)$$

Luego, como  $\beta_0$  y  $\sigma_0^2$  son desconocidos, el estimado  $\hat{\beta}_{GLS}$  es usado para calcular aproximaciones de  $\sigma_0^2$  y de la matriz de covarianza  $\Sigma_0^n$  dadas por

$$\sigma_0^2 \approx \hat{\sigma}_{GLS}^2 = \frac{1}{n-p} L(\hat{\beta}_{GLS}) \quad (4.10)$$

$$\Sigma_0^n \approx \sigma_0^2 \left[ \chi(\beta_0, n)^T W(\beta_0) \chi(\beta_0, n) \right]^{-1} \approx \hat{\Sigma}_{GLS}^n = \hat{\sigma}_{GLS}^2 \left[ \chi(\hat{\beta}_{GLS}, n)^T W(\hat{\beta}_{GLS}) \chi(\hat{\beta}_{GLS}, n) \right]^{-1} \quad (4.11)$$

---

<sup>3</sup> La notación usada en este trabajo para referirse al estimador  $\beta_{GLS} = \beta_{GLS}(\mathbf{Y})$  está basada en las referencias [5, 6, 12].

Aquí,  $\chi(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}, n)$  es una matriz  $n \times p$  (llamada *matriz de sensibilidad*) donde

$$\chi(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}, n)_{ij} = \left. \frac{\partial z(t_i; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_j} \right|_{\boldsymbol{\beta}=\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}} \quad i = 1, \dots, n \quad j = 1, \dots, p. \quad (4.12)$$

La matriz de sensibilidad  $\chi(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}, n)$  denota la variación de la solución del modelo con respecto a los parámetros. Las entradas de la  $i$ -ésima fila de  $\chi(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}, n)$  denotan el cambio de la incidencia mensual en el tiempo  $t_i$  en respuesta a cambios en los parámetros.

Las entradas  $\chi(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}, n)_{ij}$  pueden ser aproximadas como

$$\chi(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}, n)_{ij} \approx \left. \frac{z(t_i; \boldsymbol{\beta} + \mathbf{h}_j) - z(t_i; \boldsymbol{\beta})}{|\mathbf{h}_j|} \right|_{\boldsymbol{\beta}=\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}} \quad (4.13)$$

donde  $\mathbf{h}_j$  es un  $p$ -vector con entrada no cero en la  $j$ -ésima componente. Otra alternativa para efectuar los cálculos es usar el hecho de nuestro sistema puede expresarse en la forma  $\frac{dz}{dt}(t) = \mathbf{G}(t, \mathbf{z}(t), \boldsymbol{\beta})$ , entonces se pueden usar la solución de la matriz  $m \times p$  de **ecuaciones de sensibilidad** dadas por

$$\frac{d}{dt} \left( \frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right) = \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \mathbf{z}} \frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \boldsymbol{\beta}} + \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \quad (4.14)$$

para aproximar las cantidades de interés (ver implementación en el Sección 6.1).

Por otro lado,  $W(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS})$  es un matriz  $n \times n$  diagonal, esto es,

$$W(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}) = \text{diag}(w_1(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}), \dots, w_n(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS})), \quad (4.15)$$

con

$$w_i(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}) = \frac{1}{z(t_i; \widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS})^{2\rho}} \quad i = 1, \dots, n. \quad (4.16)$$

En el límite cuando  $n \rightarrow \infty$ , el *estimador GLS* tiene la siguiente propiedad asintótica (ver [14, 22, 59] para más detalles):

$$\boldsymbol{\beta}_{GLS} \approx \boldsymbol{\beta}_{GLS}^n \sim \mathcal{N}_p(\boldsymbol{\beta}_0, \Sigma_0^n). \quad (4.17)$$

### 4.3 Algoritmo para la estimación de parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS)

La implementación de la metodología de estimación de parámetros por mínimos cuadrados generalizados (GLS) involucra unos pesos (Ecuación (4.7)) cuyos valores dependen de los valores del modelo ajustado, es decir, estos valores no son conocidos antes de llevar a cabo el proceso de estimación y por consiguiente la estimación GLS se implementa a través de un proceso iterativo. Primero, implementamos la metodología OLS sobre el conjunto de datos disponibles y los valores resultantes son tomados como un conjunto inicial de pesos. Luego, usando estos pesos iniciales actualizamos los valores del modelo y por lo tanto el conjunto de pesos. Esta estimación de mínimos cuadrados ponderada se repite hasta que algún criterio de convergencia se cumpla, es decir, los valores siguen siendo calculados hasta que se consideren cercanos unos a otros. El proceso se resume mediante el siguiente *algoritmo* [12]:

1. Estimar  $\hat{\beta}_{GLS}$  por  $\hat{\beta}^{(0)}$ , donde  $\hat{\beta}^{(0)}$  es el vector inicial de parámetros usando la metodología OLS. Tómese  $k = 0$ ;
2. Formar los pesos  $\hat{w}_i = \frac{1}{z(t_i; \hat{\beta}^{(k)})^{2\rho}}$ ;
3. Definir  $L(\beta) = \sum_{i=1}^n \hat{w}_i [y_i - z(t_i; \beta)]^2$  y reestimar  $\hat{\beta}_{GLS}$  resolviendo la ecuación

$$\hat{\beta}^{(k+1)} = \arg \min_{\beta \in \Theta} L(\beta)$$

para obtener el  $k + 1$  estimador  $\hat{\beta}^{(k+1)}$  para  $\hat{\beta}_{GLS}$ ;

4. Tomar  $k = k + 1$  y retornar al paso 2. Terminar el proceso cuando estimaciones sucesivas para  $\hat{\beta}_{GLS}$  sean suficientemente cercanas unas de otras.

La convergencia de este proceso se discute en detalle en [14]. Este proceso fue implementado usando el algoritmo Nelder-Mead Simplex discutido en [44] a través del software MATLAB 7.7.0(R2008b) con la rutina `fminsearch`. En la rutina `fminsearch` se usó `TolX=TolFun= 10-5`.

#### 4.4 Errores estándar e intervalos de confianza

Los errores estándar ( $SE$  por sus siglas en inglés) para establecer intervalos del  $(1-\alpha)100\%$  de confianza para cada  $k$ -ésima componente del vector  $\boldsymbol{\beta}_0$ , son denotadas por  $SE_k(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}^n)$ , y son aproximados tomando la raíz cuadrada de los elementos de la diagonal de la matriz de covarianza  $\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}_{GLS}^n$ , es decir,

$$SE_k(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}^n) = \sqrt{\left(\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}_{GLS}^n\right)_{kk}}, \quad \text{para } k = 1, \dots, p. \quad (4.18)$$

Un intervalo del  $(1-\alpha)100\%$  de confianza asociado a la  $k$ -ésima componente del vector  $\boldsymbol{\beta}_0$  (denotada por  $\beta_{0_k}$ ) viene dado por

$$\left(\widehat{\beta}_{GLS_k}^n - t_{(1-\frac{\alpha}{2}, n-p)} SE_k(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}^n), \widehat{\beta}_{GLS_k}^n + t_{(1-\frac{\alpha}{2}, n-p)} SE_k(\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}^n)\right). \quad (4.19)$$

Aquí,  $\widehat{\beta}_{GLS_k}^n$  es la  $k$ -ésima componente del vector  $\widehat{\boldsymbol{\beta}}_{GLS}^n$ ,  $\alpha \in [0, 1]$  es el nivel de significancia y  $t_{(1-\frac{\alpha}{2}, n-p)} \in \mathbb{R}^+$ . Para un  $\alpha$  pequeño (por ejemplo,  $\alpha = 0.05$  para intervalos del 95% de confianza), el valor crítico  $t_{(1-\frac{\alpha}{2}, n-p)}$  es calculado de la distribución  $t$  - *student's* con  $n-p$  grados de libertad. El valor de  $t_{(1-\frac{\alpha}{2}, n-p)}$  está determinado por  $P(T \geq t_{(1-\frac{\alpha}{2}, n-p)}) = \alpha/2$  donde  $T \sim t_{n-p}$ .

#### 4.5 Esquema de estimación de parámetros aplicada a data sintética

En esta sección exploramos la fiabilidad del algoritmo implementado para estimar los parámetros de interés del modelo propuesto. Esta exploración se llevará a cabo mediante la construcción de datos simulados, es decir, se genera un conjunto de datos a partir de una solución conocida de nuestro modelo usando un vector de parámetros  $\boldsymbol{\beta}_0$  y posteriormente estimamos el vector de parámetros de interés  $\widehat{\boldsymbol{\beta}}$  con sus respectivos errores estándar e intervalos de confianza para cada una de sus componentes.

Es posible construir dos tipos de datos: un conjunto de datos con *varianza constante* (caso  $\rho = 0$ ) y otro conjunto de datos con *varianza no constante* (caso  $\rho = 1$ ) siguiendo la metodología expuesta en cada caso como se describe a continuación (ver

más detalles en [6]).

Considere un modelo estadístico con varianza constante (VC) y cierto porcentaje de ruido en el error (denotado por  $\kappa\%$ ) dado por

$$Y_i = z(t_i; \beta_0) + \frac{\kappa}{100} \varepsilon_i \quad \text{Var}(Y_i) = \frac{\kappa^2}{10000} \sigma^2 \quad i = 1, \dots, n$$

y otro modelo estadístico con varianza no constante (VNC) y cierto porcentaje de ruido dado por

$$Y_i = z(t_i; \beta_0) \left(1 + \frac{\kappa}{100} \varepsilon_i\right) \quad \text{Var}(Y_i) = \frac{\kappa^2}{10000} \sigma^2 z^2(t_i; \beta_0) \quad i = 1, \dots, n.$$

**Nota:** recordemos que  $\varepsilon_i$  son variables aleatorias *i.i.d* con  $E(\varepsilon_i) = 0$  y  $\text{Var}(\varepsilon_i) = \sigma^2 < \infty$ .

Para obtener el conjunto de datos considere una realización  $\{y_i\}_{i=1}^n$  del proceso aleatorio  $\{Y_i\}_{i=1}^n$  a través de una realización de  $\{\varepsilon_i\}_{i=1}^n$ . Entonces, se calcula el vector de parámetros  $\hat{\beta}$  a partir de  $\beta_0$  usando la metodología OLS o la metodología GLS según sea el caso.

En el caso de la metodología OLS, se usan los *residuales*  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta})$  para evaluar si el conjunto de datos es *i.i.d.* y posee la estructura de la varianza asumida. Si los datos tienen error con *varianza constante* entonces  $\varepsilon_i = Y_i - z(t_i; \beta_0)$ . Luego, asumido que los errores  $\varepsilon_i$  son *i.i.d.*, un gráfico de residuales  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta})$  vs. tiempo ( $t_i$ ) debe ser aleatorio. Por otra parte, asumido que la varianza de los datos es constante, un gráfico de residuales  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta})$  vs. incidencia del modelo ( $z(t_i; \hat{\beta})$ ) también debe ser aleatorio. Si las ideas anteriormente expuestas no se satisfacen, entonces los supuestos del modelo estadístico no son razonables.

Ahora, si los datos generados tienen *varianza no constante* (el caso de la metodología GLS) entonces  $\varepsilon_i = \frac{Y_i - z(t_i; \beta_0)}{z(t_i; \beta_0)}$ . Luego, asumido que los errores  $\varepsilon_i$  son *i.i.d.*, un gráfico de *residuales modificados*  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta})}{z(t_i; \hat{\beta})}$  vs. tiempo ( $t_i$ ) debe ser aleatorio en la data generada con varianza no constante. Por otra parte, asumido que la

varianza de los datos es no constante, un gráfico de residuales  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta})}{z(t_i; \hat{\beta})}$  vs. incidencia del modelo ( $z(t_i; \hat{\beta})$ ) también debe ser aleatorio. Si las ideas anteriormente expuestas no se satisfacen, entonces los supuestos del modelo estadístico no son razonables.

# CAPÍTULO 5

## PLANTEAMIENTO Y ANÁLISIS CUALITATIVO DEL MODELO

### 5.1 Dinámica del dengue en Puerto Rico con estacionalidad: Planteamiento del modelo

El modelo presentado en este trabajo describe la dinámica de la transmisión del dengue en Puerto Rico y se compone de forma general de un sistema de seis ecuaciones diferenciales ordinarias no lineales, en donde las tres primeras representan a la población de humanos mientras que las otras tres ecuaciones corresponden a la población de los mosquitos *Aedes aegypti* (vectores).

En el Modelo (5.1), la población de humanos está dividida en tres clases o compartimentos epidemiológicos (modelo SIR), esto es,  $S_h = S_h(t)$  es el número de individuos susceptibles a infección por el virus del dengue en el tiempo  $t$ ,  $I_h = I_h(t)$  es el número de individuos infectados por dengue en el tiempo  $t$  y finalmente  $R_h = R_h(t)$  es el número de individuos que se han recuperado de la enfermedad en el tiempo  $t$ . Por ende, la población total humanos representada por  $N_h$ , está dada por  $N_h = S_h + I_h + R_h$ .

En este modelo,  $\mu_h N_h$  es la tasa de reclutamiento o de nacimientos de humanos a la clase susceptible (ver Sección 5.1.1 para más detalles); no se asume muerte por infección de dengue pero sí la tasa de muerte natural en la población denotada por  $\mu_h$ . De manera que  $\mu_h S_h$ ,  $\mu_h I_h$  y  $\mu_h R_h$  representan el número de individuos susceptibles, infectados y recuperados por unidad de tiempo que salen de modelo por causas asociadas a muerte natural en los compartimentos respectivos. Por otra parte,

$\gamma$  es la tasa de recuperación por dengue y  $\gamma I_h$  es el número de individuos por unidad de tiempo que abandonan la clase infecciosa. El flujo de la clase susceptible a la clase infecciosa (conocido como incidencia horizontal [29]) se explica a continuación.

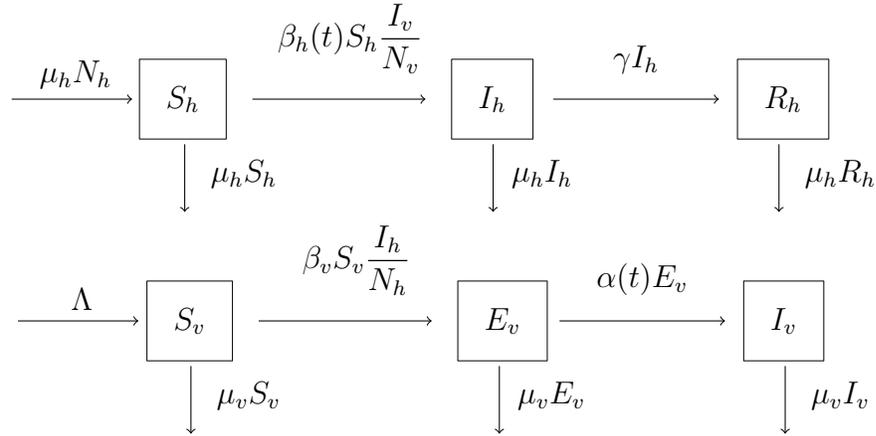


Figura 5–1: Diagrama de compartimentos del modelo para las poblaciones de humanos y de mosquitos (vectores), respectivamente.

Por simplicidad, asumamos que la *función tasa de contacto efectiva vector-humano*  $\beta_h(t) = \beta_0 \cdot (1 + \eta \cdot \text{sen}(\omega(t + \phi)))$  es constante, esto es,  $\beta_h(t) = \beta_h > 0$ . Entonces,  $\beta_h$  se representa por el producto  $\beta_h = \rho c$ , donde  $\rho$  es la probabilidad de éxito con la que un mosquito infectado por el virus del dengue transmite la enfermedad a un humano y  $c$  es tasa promedio de picaduras del mosquito *Aedes aegypti* por unidad de tiempo. Así,  $\beta_h S_h$  denota el número de contactos entre susceptibles y mosquitos por unidad de tiempo  $t$  y por tanto, dado que solamente una proporción de mosquitos se encuentra infectada por dengue  $\left(\frac{I_v}{N_v}\right)$ , el flujo final de individuos que pasan de la clase susceptible a la clase de infectados viene dado por  $\beta_h S_h \frac{I_v}{N_v}$ . Nótese que como  $N_h = S_h + I_h + R_h$  se sigue que  $\frac{dN_h}{dt} = 0$  y por lo tanto tenemos que  $N_h(t) = N_h = \text{constante}$ , es decir, en este modelo la población de humanos permanece constante para todo tiempo  $t$ .

Ahora, de forma análoga describimos las ecuaciones del Modelo (5.1) asociadas a la población de mosquitos. La población de mosquitos está dividida en tres clases epidemiológicas denotadas por  $S_v = S_v(t)$ ,  $E_v = E_v(t)$  e  $I_v = I_v(t)$ . El número

de mosquitos *Aedes aegypti* que son susceptibles a infección por el virus del dengue en el tiempo  $t$  es denotado por  $S_v = S_v(t)$ , mientras que  $E_v = E_v(t)$  denota la clase de mosquitos con la infección en estado latente<sup>1</sup> y finalmente  $I_v = I_v(t)$  es la clase de mosquitos que han desarrollado completamente el virus en su interior y pueden propagar la enfermedad en la población. Por ende, la población total de mosquitos representada por  $N_v$ , está dada por  $N_v = S_v + E_v + I_v$ . En la población de mosquitos *Aedes aegypti*, la clase latente es incluida debido a que su promedio de vida es aproximadamente 1 mes y el periodo de incubación extrínseca del virus del dengue oscila entre 8-12 días, lo cual es significativo comparado con su promedio de vida (ver más detalles en el Secciones 2.0.3 y 2.1).

En este modelo,  $\Lambda$  es la tasa de reclutamiento (asumida constante) de mosquitos a la clase susceptible (ver Sección 5.1.1 para más detalles). No se asume muerte causada por la enfermedad de dengue en los mosquitos pero sí una posible tasa de muerte natural denotada por  $\mu_v$ ; de manera que  $\mu_v S_v$ ,  $\mu_v E_v$  y  $\mu_v I_v$  representan el número de mosquitos susceptibles, en estado latente e infectados por unidad de tiempo que salen de modelo por causas asociadas a muerte natural en los compartimentos respectivos. Por otra parte,  $\alpha(t) = \alpha_0 \cdot (1 + \eta_1 \cdot \text{sen}(\omega_1(t + \phi_1)))$  es la *función tasa de infección del mosquito Aedes aegypti* (ver Ecuación (5.3)), es decir, la tasa (dependiente del tiempo) a la cual el virus del dengue se desarrolla en el mosquito y  $\alpha(t)E_v$  es el número de mosquitos por unidad de tiempo que abandonan la clase en estado latente para entrar posteriormente a la clase infecciosa (progresión de la enfermedad). La función  $\alpha(t)$  representa la dinámica del *periodo del incubación extrínseco* del dengue en Puerto Rico. Esta función  $\alpha(t)$  se propone basados en los

---

<sup>1</sup> La clase epidemiológica de latencia explica el tiempo que permanece inactivo el virus del dengue dentro del mosquito *Aedes aegypti* luego de haber sido contraído por un agente infeccioso, es decir, en esta clase epidemiológica ocurre el periodo de incubación extrínseco del virus.

trabajos de Johansson *et al.* [38] y Watts *et al.* [65] en donde se estudian el efecto del clima y de la temperatura respectivamente, en el aumento o disminución del periodo de incubación del virus en el mosquito *Aedes aegypti* .

De acuerdo a información climatológica para Puerto Rico (encontrada en las bases de datos del *The National Climatic Data Center*), la función  $\alpha(t)$  describe su dinámica anual dividida en periodos semestrales, en donde, para el primer semestre del año asociamos el crecimiento de la función  $\alpha(t)$  al crecimiento de la temperatura en la isla. De forma análoga, asociamos el decrecimiento de la función  $\alpha(t)$  con el decrecimiento de la temperatura en la isla durante el semestre siguiente (ver Figura 5-2).

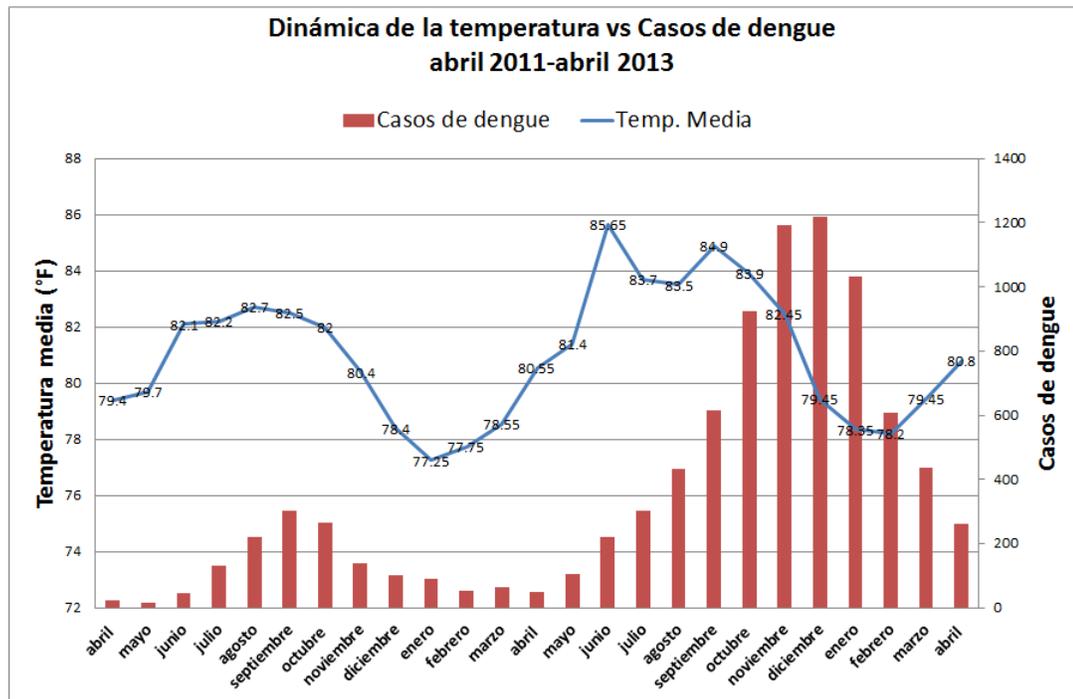


Figura 5-2: Dinámica de la temperatura media en Puerto Rico vs. Casos de dengue confirmados por laboratorio (incidencia mensual) del periodo de tiempo abril 2011 hasta abril 2013.

El flujo de mosquitos en la clase susceptible a la clase latente se explica a continuación. La tasa de contacto efectiva humano-vector (asumida constante), está dada por el producto  $\beta_v = \phi c$ , donde  $\phi$  es la probabilidad de éxito con la que un humano infectado por el virus del dengue transmite la enfermedad a un

mosquito susceptible y  $c$  es tasa promedio de picaduras del mosquito *Aedes aegypti* por unidad de tiempo. Así,  $\beta_v S_v$  denota el número de contactos entre mosquitos susceptibles y humanos por unidad de tiempo y por tanto, dado que sólomente una proporción de los humanos se encuentra infectada por dengue  $\left(\frac{I_h}{N_h}\right)$ , el flujo final de mosquitos susceptibles que pasan a tener la enfermedad en estado latente viene dado por  $\beta_v S_v \frac{I_h}{N_h}$ . Nótese que como  $N_v = S_v + I_v + R_v$  se sigue que  $\frac{dN_v}{dt} = \Lambda - \mu_v N_v$  y por lo tanto tenemos que

$$N_v(t) = \frac{\Lambda}{\mu_v} + \left(N_v(0) - \frac{\Lambda}{\mu_v}\right) e^{-\mu_v t},$$

es decir, en este modelo tenemos que la población de mosquitos

$$N_v(t) \longrightarrow \frac{\Lambda}{\mu_v} \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty.$$

En resumen, el modelo está dado por

$$\frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v} - \mu_h S_h, \quad (5.1a)$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v} - (\mu_h + \gamma) I_h, \quad (5.1b)$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \gamma I_h - \mu_h R_h, \quad (5.1c)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \Lambda - \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v S_v, \quad (5.1d)$$

$$\frac{dE_v}{dt} = \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - (\alpha(t) + \mu_v) E_v, \quad (5.1e)$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \alpha(t) E_v - \mu_v I_v, \quad (5.1f)$$

con  $N_h(t) = S_h(t) + I_h(t) + R_h(t)$  y  $N_v(t) = S_v(t) + E_v(t) + I_v(t)$ .

Aquí,  $\beta_h(t)$  es la *función tasa de contacto efectiva vector-humano* dada por

$$\beta_h(t) = \beta_0 \cdot (1 + \eta \cdot \text{sen}(\omega(t + \phi))) > 0 \quad \forall t > 0, \quad (5.2)$$

mientras que,  $\alpha(t)$  es la *función tasa de infección del mosquito *Aedes aegypti** dada por

$$\alpha(t) = \alpha_0 \cdot (1 + \eta_1 \cdot \text{sen}(\omega_1(t + \phi_1))) > 0 \quad \forall t > 0. \quad (5.3)$$

La definición de los parámetros en las Ecuaciones (5.2) y (5.3) junto con los parámetros restantes del Modelo (5.1) se describen en la Tabla 5–1.

Tabla 5–1: Descripción de parámetros

Parámetro	Descripción	Unidad
$\mu_h^{-1}$	Promedio de vida del humano = (tasa de reclutamiento de individuos susceptibles) <sup>-1</sup>	años
$\beta_0$	Tasa de contacto efectiva promedio vector-humano	1/día
$\eta$	Grado de estacionalidad de la tasa de contacto efectiva promedio vector-humano	N/A
$\omega$	Frecuencia de la tasa de contacto efectiva promedio vector-humano	N/A
$\phi$	Desplazamiento de fase de la tasa de contacto efectiva promedio vector-humano	N/A
$\gamma^{-1}$	Tiempo promedio de recuperación del humano	días
$\Lambda$	Tasa de reclutamiento del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	Mosquitos/día
$\beta_v$	Tasa de contacto efectiva humano-vector	1/día
$\alpha_0$	Tasa de infección promedio del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	1/día
$\eta_1$	Grado de estacionalidad de la tasa de infección promedio del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	N/A
$\omega_1$	Frecuencia de la tasa de infección promedio del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	N/A
$\phi_1$	Desplazamiento de fase de la tasa de infección promedio del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	N/A
$\mu_v^{-1}$	Promedio de vida del mosquito <i>Aedes aegypti</i>	días

N/A=No Aplica

### 5.1.1 Algunas presunciones del modelo.

1. Para la población de mosquitos se asume una tasa de reclutamiento  $\Lambda$ =constante, independientemente del número de mosquito actuales. Motivados por el trabajo de Esteva *et al.* [18], esta suposición parece razonable, ya que en un reservorio de huevos del *Aedes aegypti* solamente una fracción de larvas logra madurar hasta la edad adulta, y este proceso no tiene relación directa con el tamaño de la población existente de mosquitos adultos.
2. Debido a que para los humanos tenemos un modelo SIR, del trabajo de Kermack-McKendrick (1932) [42] y la Sección 10.2 de la referencia [9], consideramos la tasa de reclutamiento de humanos por unidad de tiempo proporcional al tamaño de

población total. Es decir,  $\mu_h N_h$ , donde  $\mu_h^{-1}$  es el tiempo promedio de vida del humano.

3. En la Sección 2.2 se argumentó que la enfermedad por el virus del dengue es de carácter endémico en Puerto Rico y por consiguiente en la población de mosquitos. Por esa razón, la tasa de contacto efectiva humano-vector promedio,  $\beta_v$ , es asumida una *constante positiva*.

### 5.1.2 Simulación numérica del Modelo (5.1).

En la Figura 5-3 se muestran soluciones numéricas del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales  $S_h(0) = 4999930$ ,  $I_h(0) = 70$ ,  $R_h(0) = 0$ ,  $S_v(0) = 8994500$ ,  $E_v(0) = 5000$ ,  $I_v(0) = 500$  y parámetros  $\beta_0 = 0.8$ ,  $\eta = 0.75$ ,  $\omega = \frac{\pi}{6}$ ,  $\phi = 0$ ,  $\mu_h = \frac{1}{(12 \times 75)}$ ,  $\gamma = \frac{30}{6}$ ,  $\Lambda = 9000000$ ,  $\mu_v = 1$ ,  $\beta_v = 9$ ,  $\alpha_0 = 3.125$ ,  $\eta_1 = 0.2$ ,  $\omega_1 = \frac{\pi}{6}$  y  $\phi_1 = 0$ . Anotamos que los valores numéricos en las condiciones iniciales y el resto de parámetros expuestos anteriormente, son una elección particular o epidemiológicamente adecuada para observar la dinámica de las soluciones numéricas del modelo. En el Capítulo 6 justificamos la elección de los valores numéricos que fueron usados para estimar los parámetros de interés de este trabajo.

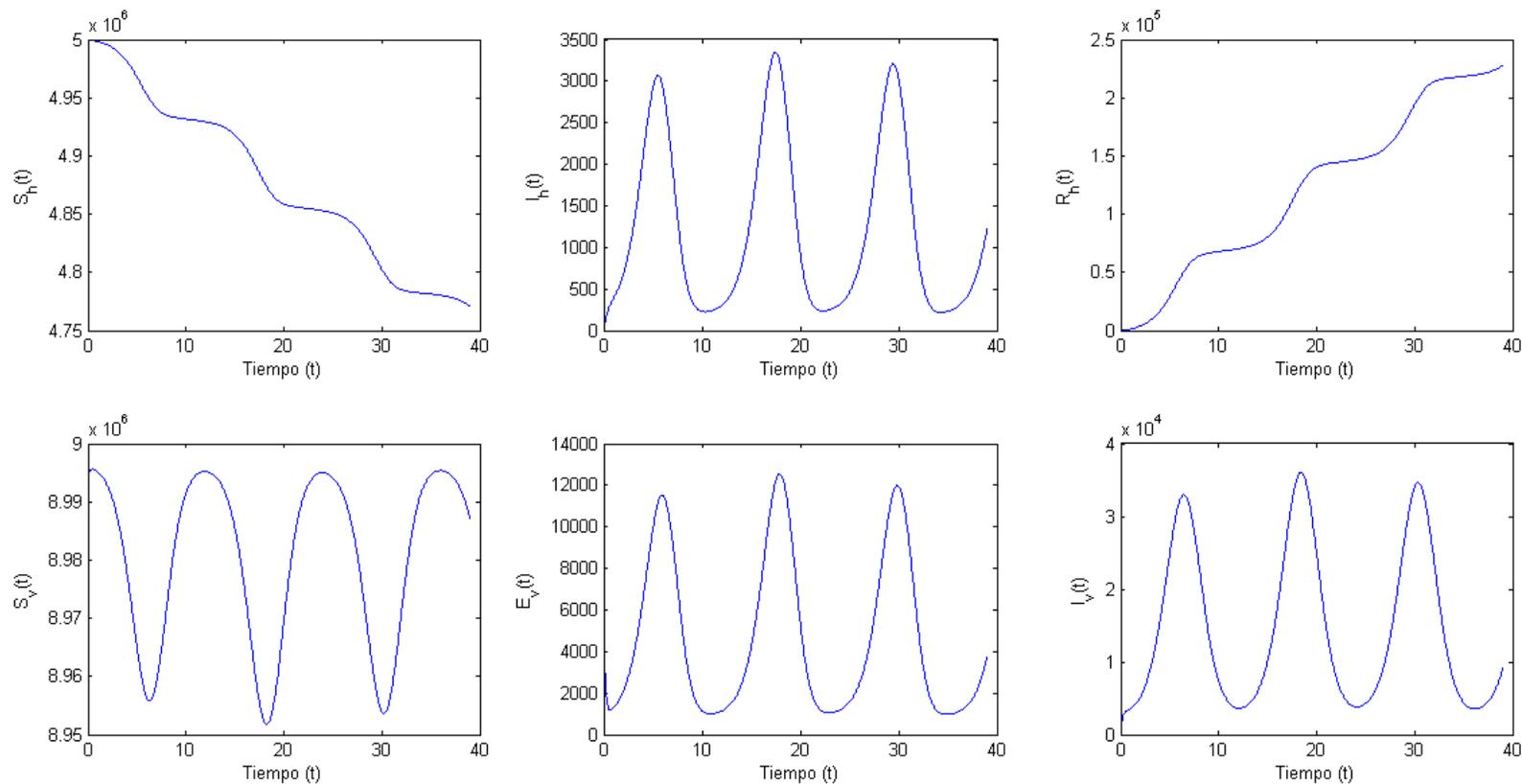


Figura 5–3: Solución de Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales  $S_h(0) = 4999930$ ,  $I_h(0) = 70$ ,  $R_h(0) = 0$ ,  $S_v(0) = 8994500$ ,  $E_v(0) = 5000$ ,  $I_v(0) = 500$  y parámetros  $\beta_0 = 0.8$ ,  $\eta = 0.75$ ,  $\omega = \frac{\pi}{6}$ ,  $\phi = 0$ ,  $\mu_h = \frac{1}{(12 \times 75)}$ ,  $\gamma = \frac{30}{6}$ ,  $\Lambda = 9000000$ ,  $\mu_v = 1$ ,  $\beta_v = 9$ ,  $\alpha_0 = 3.125$ ,  $\eta_1 = 0.2$ ,  $\omega_1 = \frac{\pi}{6}$  y  $\phi_1 = 0$ .

## 5.2 Análisis cualitativo del modelo sin estacionalidad: Aplicación de la Teoría de Sistemas Dinámicos

El modelo general de la dinámica del dengue está dado por el sistema acoplado de ecuaciones diferenciales no-lineales:

$$\frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v} - \mu_h S_h, \quad (5.4a)$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v} - (\mu_h + \gamma) I_h, \quad (5.4b)$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \gamma I_h - \mu_h R_h, \quad (5.4c)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \Lambda - \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v S_v, \quad (5.4d)$$

$$\frac{dE_v}{dt} = \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - (\alpha(t) + \mu_v) E_v, \quad (5.4e)$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \alpha(t) E_v - \mu_v I_v. \quad (5.4f)$$

Recordemos que, como  $N_h = S_h + I_h + R_h$  se sigue que  $\frac{dN_h}{dt} = 0$  y por lo tanto tenemos que  $N_h(t) = N_h = \text{constante}$ , es decir, en este modelo se asume que la población de humanos permanece constante para todo  $t$ . Por otro lado, como  $N_v = S_v + E_v + I_v$  se sigue que  $\frac{dN_v}{dt} = \Lambda - \mu_v N_v$  y por lo tanto tenemos que  $N_v(t) = \frac{\Lambda}{\mu_v} + \left(N_v(0) - \frac{\Lambda}{\mu_v}\right) e^{-\mu_v t}$ , es decir, en este modelo tenemos que la población de mosquitos  $N_v(t) \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu_v}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Además, las funciones  $\beta_h(t)$  y  $\alpha(t)$ , están dadas por las Ecuaciones (5.2) y (5.3), respectivamente.

Ahora, del Modelo general (5.4) la Ecuación (5.4c) puede ser eliminada ya que  $R_h = N_h - S_h - I_h$ , pues  $N_h = \text{constante}$ . Por lo tanto, el Modelo (5.4) se reduce a la siguiente forma:

$$\frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v} - \mu_h S_h := f_1(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \quad (5.5a)$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v} - (\mu_h + \gamma) I_h := f_2(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \quad (5.5b)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \Lambda - \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v S_v := f_3(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \quad (5.5c)$$

$$\frac{dE_v}{dt} = \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - (\alpha(t) + \mu_v) E_v := f_4(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \quad (5.5d)$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \alpha(t) E_v - \mu_v I_v := f_5(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v). \quad (5.5e)$$

En este punto, aclaramos que por razones de simplicidad para el análisis se asume en el modelo que la *función de tasa de contacto efectiva vector-humano* y la *función tasa de infección del mosquito *Aedes aegypti** representadas en las Ecuaciones (5.2) y (5.3) son constantes, es decir,  $\beta_h(t) = \beta_h > 0$  y  $\alpha(t) = \alpha > 0$ . Esto se hace con la finalidad de tener un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias autónomo y desarrollar de forma más simple el análisis de los equilibrios del sistema, la estabilidad de los mismos y la interpretación epidemiológica de los resultados presentados en la siguientes secciones. Gradualmente se definen cada uno de estos conceptos y se hacen los análisis correspondientes al modelo presentado en este trabajo bajo estas consideraciones.

En ese orden de ideas, los equilibrios del Sistema (5.5) son las soluciones de las ecuaciones

$$f_1(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) = 0 \quad (5.6)$$

$$f_2(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) = 0 \quad (5.7)$$

$$f_3(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) = 0 \quad (5.8)$$

$$f_4(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) = 0 \quad (5.9)$$

$$f_5(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) = 0. \quad (5.10)$$

Estas soluciones son discutidas en el Apéndice A y son:

1) El *equilibrio libre de infección* por dengue y denotado por

$$\bar{x}_0 = (S_{h_0}, I_{h_0}, S_{v_0}, E_{v_0}, I_{v_0}) = (N_h, 0, \frac{\Lambda}{\mu_v}, 0, 0). \quad (5.11)$$

El *equilibrio libre de infección* corresponde a la solución de nuestro sistema cuando no hay presencia de la enfermedad en la población y que solamente se dá cuando el número de individuos infectados por dengue y el número de mosquitos con la enfermedad en estado latente es *cero* ( $I_h = 0$  y  $E_v = 0$ ). Obsérvese que el hecho de que no hayan mosquitos con dengue en forma latente, introduce de forma natural que el número de mosquitos infectados por la enfermedad también sea *cero* ( $I_v = 0$ ).

2) El *equilibrio endémico* es denotado por  $\bar{x}_1 = (S_{h_1}, I_{h_1}, S_{v_1}, E_{v_1}, I_{v_1})$ , donde

$$\begin{aligned} I_{v_1} &= \frac{\Lambda[\mathcal{R}_0^2 - 1]}{\mu_v(1 + \frac{\mu_v}{\alpha}) \left[ \mathcal{R}_0^2 + \frac{\beta_h}{\mu_h(1 + \frac{\mu_v}{\alpha})} \right]}, \\ S_{h_1} &= \frac{N_h}{\left( \frac{\mu_v \beta_h}{\mu_h} I_{v_1} + 1 \right)}, \\ I_{h_1} &= \frac{\beta_h \mu_v N_h}{(\mu_h + \gamma) \left[ \frac{\mu_v \beta_h}{\mu_h} I_{v_1} + \Lambda \right]} I_{v_1}, \\ S_{v_1} &= \frac{\Lambda}{\mu_v} - \left( 1 + \frac{\mu_v}{\alpha} \right) I_{v_1} = \frac{\Lambda}{\mu_v} \left[ \frac{\frac{\beta_h}{\mu_h(1 + \frac{\mu_v}{\alpha})} + 1}{\mathcal{R}_0^2 + \frac{\beta_h}{\mu_h(1 + \frac{\mu_v}{\alpha})}} \right], \\ E_{v_1} &= \frac{\mu_v}{\alpha} I_{v_1}. \end{aligned} \quad (5.12)$$

Notemos que en ésta solución del Sistema (5.5) todos los valores de las variables son positivos (es decir,  $S_h > 0$ ,  $I_h > 0$ ,  $S_v > 0$ ,  $E_v > 0$  y  $I_v > 0$ ), lo cual indica que la enfermedad no desaparece a largo plazo, sino que permanece indefinidamente dentro de un espacio determinado. Además, ésta solución se encuentra en función de  $\mathcal{R}_0$ , por lo tanto el equilibrio endémico  $\bar{x}_1$  existe siempre que  $\mathcal{R}_0^2 > 1$ , es decir,  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

### 5.2.1 Interpretación matemática y epidemiológica de $\mathcal{R}_0$ .

El *número reproductivo básico*  $\mathcal{R}_0$  está definido como el número promedio de infecciones secundarias producidas por un individuo típico infectado introducido en una población que es completamente susceptible [15, 28, 30, 62]. También es considerado como una medida (adecuadamente promediada) del éxito (o riesgo) en que un agente infeccioso pueda propagarse dentro de una población susceptible, esto es, el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$  es un indicador de la cantidad de control necesaria para erradicar o dejar prosperar una enfermedad infecciosa en un área o espacio determinado [27]. Es una herramienta bastante útil puesto que tiene la ventaja de estimarse en situaciones en las que todavía el agente patógeno no se encuentra presente dentro de la población, midiendo además los cambios climáticos u otros factores que se relacionen con el mismo [27]. Para nuestro Modelo (5.5)  $\mathcal{R}_0$  está dado por

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\frac{\alpha}{\mu_v} \frac{\beta_v}{(\alpha + \mu_v)} \frac{\beta_h}{(\mu_h + \gamma)}}. \quad (5.13)$$

La metodología para calcular  $\mathcal{R}_0$  (que discutiremos en la siguiente sección para el modelo presentado en este trabajo) fue introducida por Diekmann *et al.* [15] en 1990 y finalmente desarrollada por Diekmann y Heesterbeek en el año 2000 [16]. Se le conoce como *el método de la matriz de la siguiente generación*, en donde  $\mathcal{R}_0$  se define como el *radio espectral del operador de la matriz de la siguiente generación* (para más detalles ver Apéndice B).

### 5.3 Cálculo de $\mathcal{R}_0$

Para calcular el número reproductivo básico  $\mathcal{R}_0$ , debemos escribir nuestro Modelo (5.5) en la forma descrita por la Ecuación (B.1) del Apéndice B. En este caso, el número de compartimentos del modelo es  $n = 5$  con lo cual  $\bar{x} = (I_h, E_v, I_v, S_h, S_v)^t$ . Tenemos tres compartimentos infecciosos ( $I_h, E_v$  y  $I_v$ ), es decir, es nuestro caso  $m = 3$ . A continuación escribimos nuestro modelo bajo la orientación expuesta en

el Apéndice B:

$$\bar{x} = \begin{bmatrix} I_h \\ E_v \\ I_v \\ S_h \\ S_v \end{bmatrix} \quad \mathcal{F}(\bar{x}) = \begin{bmatrix} \beta_h S_h \frac{I_v}{N_v} \\ \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \mathcal{V}(\bar{x}) = \begin{bmatrix} (\mu_h + \gamma) I_h \\ (\alpha + \mu_v) E_v \\ -\alpha E_v + \mu_v I_v \\ -\mu_h N_h + \beta_h S_h \frac{I_v}{N_v} + \mu_h S_h \\ -\Lambda + \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} + \mu_v S_v \end{bmatrix}.$$

La matriz jacobiana de  $\mathcal{F}$  viene dada por

$$D\mathcal{F}(\bar{x}) = \begin{bmatrix} 0 & -\beta_h S_h \frac{I_v}{N_v^2} & \frac{\beta_h S_h}{N_v^2} [S_v + E_v] & \beta_h \frac{I_v}{N_v} & -\beta_h S_h \frac{I_v}{N_v^2} \\ \beta_v \frac{S_v}{N_h} & 0 & 0 & 0 & \beta_v \frac{I_h}{N_h} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (5.14)$$

Luego, evaluando el equilibrio libre de infección  $\bar{x}_0$  en la Matriz (5.14) tenemos

$$D\mathcal{F}(\bar{x}_0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{\beta_h S_{h0}}{S_{v0}} & 0 & 0 \\ \frac{\beta_v S_{v0}}{N_h} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{\mu_v \beta_h N_h}{\Lambda} & 0 & 0 \\ \frac{\beta_v \Lambda}{N_h \mu_v} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix},$$

donde tomamos

$$\mathbf{F} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{\mu_v \beta_h N_h}{\Lambda} \\ \frac{\beta_v \Lambda}{N_h \mu_v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (5.15)$$

Por otro lado, consideremos la matriz jacobiana de  $\mathcal{V}$ , esto es,

$$D\mathcal{V}(\bar{x}) = \begin{bmatrix} (\mu_h + \gamma) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (\alpha + \mu_v) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha & \mu_v & 0 & 0 \\ 0 & -\beta_h S_h \frac{I_v}{N_v^2} & \frac{\beta_h S_h}{N_v^2} (S_v + E_v) & \beta_h \frac{I_v}{N_v} + \mu_h & -\beta_h S_h \frac{I_v}{N_v^2} \\ \beta_v \frac{S_v}{N_h} & 0 & 0 & 0 & \beta_v \frac{I_h}{N_h} + \mu_v \end{bmatrix}. \quad (5.16)$$

Luego, evaluando el equilibrio libre de infección  $\bar{x}_0$  en la Matriz (5.16) tenemos que

$$\begin{aligned} D\mathcal{V}(\bar{x}_0) &= \begin{bmatrix} (\mu_h + \gamma) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (\alpha + \mu_v) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha & \mu_v & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_h \frac{S_{h0}}{S_{v0}} & \mu_h & 0 \\ \beta_v \frac{S_{v0}}{N_h} & 0 & 0 & 0 & \mu_v \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} (\mu_h + \gamma) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & (\alpha + \mu_v) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha & \mu_v & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\mu_v \beta_h N_h}{\Lambda} & \mu_h & 0 \\ \frac{\beta_v \Lambda}{N_h \mu_v} & 0 & 0 & 0 & \mu_v \end{bmatrix}. \end{aligned} \quad (5.17)$$

Tomamos entonces

$$\mathbf{V} = \begin{bmatrix} (\mu_h + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & (\alpha + \mu_v) & 0 \\ 0 & -\alpha & \mu_v \end{bmatrix} \quad y \quad \mathbf{J}_4 = \begin{bmatrix} \mu_h & 0 \\ 0 & \mu_v \end{bmatrix}. \quad (5.18)$$

De manera que de las Ecuaciones (5.15) y (5.18) la *matriz de la siguiente generación* está dada por

$$\begin{aligned}
\mathbf{FV}^{-1} &= \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{\mu_v \beta_h N_h}{\Lambda} \\ \frac{\beta_v \Lambda}{N_h \mu_v} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{(\mu_h + \gamma)} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{(\alpha + \mu_v)} & 0 \\ 0 & \frac{\alpha}{\mu_v(\alpha + \mu_v)} & \frac{1}{\mu_v} \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} 0 & \frac{\alpha \beta_h N_h}{\Lambda(\alpha + \mu_v)} & \frac{\beta_h N_h}{\Lambda} \\ \frac{\beta_v \Lambda}{N_h \mu_v (\mu_h + \gamma)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \tag{5.19}
\end{aligned}$$

El polinomio característico de la matriz  $\mathbf{FV}^{-1}$  y sus valores propios son calculados, esto es,

$$\begin{aligned}
P(\lambda) = \det(\mathbf{FV}^{-1} - \lambda \mathbf{I}_3) = 0 &\implies \lambda^3 - \left( \frac{\beta_v \beta_h \alpha}{\mu_v (\mu_h + \gamma) (\alpha + \mu_v)} \right) \lambda = 0 \\
&\implies \lambda = 0 \quad y \quad \lambda^2 = \frac{\beta_v \beta_h \alpha}{\mu_v (\mu_h + \gamma) (\alpha + \mu_v)} \\
&\implies \lambda = 0 \quad y \quad \lambda = \pm \sqrt{\frac{\alpha}{\mu_v} \frac{\beta_v}{(\alpha + \mu_v)} \frac{\beta_h}{(\mu_h + \gamma)}}.
\end{aligned}$$

Por lo tanto, el número reproductivo básico de nuestro modelo es

$$\mathcal{R}_0 = \rho(\mathbf{FV}^{-1}) = \sqrt{\frac{\alpha}{\mu_v} \frac{\beta_v}{(\alpha + \mu_v)} \frac{\beta_h}{(\mu_h + \gamma)}}, \tag{5.20}$$

donde  $\rho$  denota el *radio espectral* de la matriz  $\mathbf{FV}^{-1}$ .

**Nota:** Obsérvese que los valores propios de la matriz  $\mathbf{J}_4$  son  $\mu_h > 0$  y  $\mu_v > 0$ .

### 5.3.1 Interpretación de $\mathcal{R}_0$ en el Modelo (5.5)

Obsérvese que el modelo presentado en este trabajo corresponde a un proceso infeccioso de la enfermedad del dengue y que  $\mathcal{R}_0$  está definido como el número promedio de infecciones secundarias producidas por un individuo infectado introducido en una población que es completamente susceptible. Luego, de acuerdo a los

cálculos mostrados en la sección anterior,  $\mathcal{R}_0$  está dado por

$$\mathcal{R}_0 = \sqrt{\underbrace{\frac{\alpha}{\mu_v} \frac{\beta_v}{(\alpha + \mu_v)}}_{\mathcal{R}_{hv}} \underbrace{\frac{\beta_h}{(\mu_h + \gamma)}}_{\mathcal{R}_{vh}}}, \quad (5.21)$$

donde la raíz cuadrada indica un promedio geométrico <sup>2</sup>, pues el proceso de infección ocurre en dos etapas (para más detalles consultar [16, 24, 46, 57]).

La expresión  $\mathcal{R}_{hv}$  puede reescribirse como  $\mathcal{R}_{hv} = \beta_v \times \frac{\alpha}{(\alpha + \mu_v)} \times \frac{1}{\mu_v}$ . Aquí,  $\beta_v$  es la tasa de transmisión de dengue humano-vector,  $\frac{\alpha}{(\alpha + \mu_v)}$  es la fracción de progresión a la cual los mosquitos pasan de la clase latente a la clase infecciosa y finalmente  $\frac{1}{\mu_v}$  es el tiempo promedio que permanece un mosquito infectado por dengue.

Por otro lado, la expresión  $\mathcal{R}_{vh}$  puede reescribirse como  $\mathcal{R}_{vh} = \beta_h \times \frac{1}{(\mu_h + \gamma)}$ . Aquí,  $\beta_h$  es la tasa de transmisión de dengue vector-humano y  $\frac{1}{(\mu_h + \gamma)}$  es el tiempo promedio que un individuo permanece como infeccioso de dengue.

#### 5.4 Estabilidad del equilibrio libre de infección $\bar{x}_0$ .

**Teorema 6.** *Sea  $\bar{x}_0$  el equilibrio libre de infección del Modelo (5.5) con  $\beta_h(t) = \beta_h = \text{constante} > 0$  y  $\alpha(t) = \alpha = \text{constante} > 0$ . Si  $\mathcal{R}_0 < 1$ , entonces el equilibrio libre de infección es **asintóticamente estable localmente**.*

#### Demostración.

---

<sup>2</sup> Sean  $x_1, x_2, \dots, x_n \in \mathbb{R}$ , entonces la media geométrica está dada por  $\sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdots x_n}$ . Note además que  $\sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdots x_n} \leq \frac{x_1 + x_2 + \cdots + x_n}{n}$ .

La matriz Jacobiana  $J(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v)$  de nuestro sistema de ecuaciones está dado por

$$\begin{bmatrix} -\beta_h \frac{I_v}{N_v} - \mu_h & 0 & \beta_h S_h \frac{I_v}{N_v^2} & \beta_h S_h \frac{I_v}{N_v^2} & \frac{\beta_h S_h}{N_v^2} (S_v + E_v) \\ \beta_h \frac{I_v}{N_v} & -(\mu_h + \gamma) & -\beta_h S_h \frac{I_v}{N_v^2} & -\beta_h S_h \frac{I_v}{N_v^2} & \frac{\beta_h S_h}{N_v^2} (S_v + E_v) \\ 0 & -\beta_v \frac{S_v}{N_h} & -\beta_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v & 0 & 0 \\ 0 & \beta_v \frac{S_v}{N_h} & \beta_v \frac{I_h}{N_h} & -(\alpha + \mu_v) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha & -\mu_v \end{bmatrix},$$

así, evaluando el equilibrio libre de infección en la matriz anterior tenemos

$$\begin{aligned} J(S_{h_0}, I_{h_0}, S_{v_0}, E_{v_0}, I_{v_0}) &= \\ J(N_h, 0, \frac{\Lambda}{\mu_v}, 0, 0) &= \begin{bmatrix} -\mu_h & 0 & 0 & 0 & \frac{\mu_v \beta_h N_h}{\Lambda} \\ 0 & -(\mu_h + \gamma) & 0 & 0 & \frac{\mu_v \beta_h N_h}{\Lambda} \\ 0 & -\frac{\beta_v \Lambda}{N_h \mu_v} & -\mu_v & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta_v \Lambda}{N_h \mu_v} & 0 & -(\alpha + \mu_v) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha & -\mu_v \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} -a & 0 & 0 & 0 & b \\ 0 & -c & 0 & 0 & b \\ 0 & -d & -e & 0 & 0 \\ 0 & d & 0 & -f & 0 \\ 0 & 0 & 0 & g & -e \end{bmatrix}. \end{aligned}$$

Ahora, para encontrar los valores propios de la matriz anterior, hacemos uso del programa *Wolfram Mathematica 8*; de donde tenemos lo siguiente:

$$\lambda_1 = -a < 0,$$

$$\lambda_2 = -e < 0,$$

$$\lambda_3, \lambda_4, \lambda_5 = \mathbf{raices}[cfe - bdg + (cf + ce + fe)\lambda + (c + f + e)\lambda^2 + \lambda^3].$$

Lo anterior indica que debemos establecer condiciones sobre el polinomio de grado 3 a fin de que todas sus raíces tengan parte real negativa y por lo tanto determinar la estabilidad del equilibrio libre de infección. Para ello, utilizaremos el criterio de *Routh-Hurwitz* (ver Sección 4.1.1 y referencia [9]) donde denotamos  $a_3 = cfe - bdg$ ,  $a_2 = cf + ce + fe$  y  $a_1 = c + f + e$  de donde por simple inspección podemos notar que  $a_2 > 0$  y  $a_1 > 0$ . Para  $a_3$  tenemos lo siguiente

$$\begin{aligned}
a_3 &= (\mu_h + \gamma)(\alpha + \mu_v)\mu_v - \left(\frac{\mu_v\beta_h N_h}{\Lambda}\right)\left(\frac{\beta_v\Lambda}{N_h\mu_v}\right)\alpha \\
&= (\mu_h + \gamma)(\alpha + \mu_v)\mu_v - \alpha\beta_h\beta_v \\
&= (\mu_h + \gamma)(\alpha + \mu_v)\mu_v \left[1 - \frac{\alpha}{\mu_v} \frac{\beta_v}{(\alpha + \mu_v)} \frac{\beta_h}{(\mu_h + \gamma)}\right] \\
&= (\mu_h + \gamma)(\alpha + \mu_v)\mu_v [1 - \mathcal{R}_0^2],
\end{aligned}$$

de manera que  $a_3 > 0$  siempre que  $\mathcal{R}_0^2 < 1$ , esto es,  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Además,

$$\begin{aligned}
a_1 \cdot a_2 &= (c + f + e)(cf + ce + fe) \\
&= c^2f + c^2e + cf^2 + f^2e + ce^2 + fe^2 + 3cfe \\
&> 3cfe > 3cfe - bdg > cfe - bdg = a_3
\end{aligned}$$

Así, el criterio de *Routh-Hurwitz* garantiza que todos los valores propios de la matriz  $J(N_h, 0, \frac{\Lambda}{\mu_v}, 0, 0)$  tienen parte real negativa y por lo tanto del Teorema 1, se concluye que el equilibrio libre de infección es **asintóticamente estable localmente**.  $\square$

### 5.5 Estabilidad del equilibrio endémico $\bar{x}_1$ .

**Teorema 7.** *Sea  $\bar{x}_1$  el equilibrio endémico del Modelo (5.5) con  $\beta_h(t) = \beta_h =$  constante  $> 0$  y  $\alpha(t) = \alpha =$  constante  $> 0$ . Si  $\mathcal{R}_0 > 1$ , entonces el equilibrio endémico es **asintóticamente estable globalmente**.*

#### Demostración.

Sabemos que  $N_h = S_h + I_h + R_h$  con  $N_h(t) = N_h =$  constante y que  $N_v = S_v + E_v + I_v$  con  $N_v(t) \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu_v}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Entonces de Castillo-Chavez y

Thieme [11], se sigue que el Modelo (5.5) tiene la misma dinámica cualitativa que el sistema dado por

$$\frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{\left(\frac{\Lambda}{\mu_v}\right)} - \mu_h S_h \quad (5.22a)$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{\left(\frac{\Lambda}{\mu_v}\right)} - (\mu_h + \gamma) I_h \quad (5.22b)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \Lambda - \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v S_v \quad (5.22c)$$

$$\frac{dE_v}{dt} = \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - (\alpha(t) + \mu_v) E_v \quad (5.22d)$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \alpha(t) E_v - \mu_v I_v, \quad (5.22e)$$

siendo,  $\beta_h(t) = \beta_h = \text{constante} > 0$  y  $\alpha(t) = \alpha = \text{constante} > 0$ .

Obsérvese que bajo estas consideraciones  $\bar{x}_1 = (S_{h_1}, I_{h_1}, S_{v_1}, E_{v_1}, I_{v_1})$  también es un equilibrio del Modelo (5.22). Por lo tanto, demostrar la estabilidad de  $\bar{x}_1$  bajo el Modelo (5.22) será equivalente a demostrar la estabilidad bajo el Modelo (5.5).

Ahora, motivados en los trabajos Vargas y Castro-Hernández [63], sean

$$\Gamma = \{(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \in \mathbb{R}_+^5 \mid S_h, I_h, S_v, E_v, I_v \geq 0, S_h + I_h \leq N_h \text{ y } S_v + E_v + I_v \leq \frac{\Lambda}{\mu_v}\},$$

y la *función de Lyapunov*  $L : \{(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \in \Gamma \mid S_h, I_h, S_v, E_v, I_v > 0\} \rightarrow \mathbb{R}$  dada por

$$\begin{aligned} L(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) &= c_1 \left[ S_h - S_h^* - S_h^* \log\left(\frac{S_h}{S_h^*}\right) \right] + c_2 \left[ I_h - I_h^* - I_h^* \log\left(\frac{I_h}{I_h^*}\right) \right] \\ &+ c_3 \left[ S_v - S_v^* - S_v^* \log\left(\frac{S_v}{S_v^*}\right) \right] + c_4 \left[ E_v - E_v^* - E_v^* \log\left(\frac{E_v}{E_v^*}\right) \right] \\ &+ c_5 \left[ I_v - I_v^* - I_v^* \log\left(\frac{I_v}{I_v^*}\right) \right], \end{aligned} \quad (5.23)$$

donde el *equilibrio endémico*  $\bar{x}_1$  se ha reescrito como

$$\bar{x}_1 = (S_{h_1}, I_{h_1}, S_{v_1}, E_{v_1}, I_{v_1}) = (S_h^*, I_h^*, S_v^*, E_v^*, I_v^*), \quad (5.24)$$

y  $c_1, c_2, c_3, c_4$  y  $c_5$  son constantes positivas denotadas por

$$c_1 = c_2 = \frac{\Lambda}{\beta_h \mu_v} S_v^* I_h^*, \quad (5.25)$$

$$c_3 = c_4 = \frac{N_h}{\beta_v} S_h^* I_v^*, \quad (5.26)$$

$$c_5 = \frac{1}{\mu_v} S_h^* I_h^* S_v^*. \quad (5.27)$$

Nótese que la función  $L \in C^1$ (continuamente diferenciable<sup>3</sup>) en el interior de  $\Gamma$ ,  $\bar{x}_1$  es un mínimo global de  $L$ , y  $L(S_h^*, I_h^*, S_v^*, E_v^*, I_v^*) = 0$ . Así,

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= c_1 \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h}\right) \frac{dS_h}{dt} + c_2 \left(1 - \frac{I_h^*}{I_h}\right) \frac{dI_h}{dt} + c_3 \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) \frac{dS_v}{dt} + c_4 \left(1 - \frac{E_v^*}{E_v}\right) \frac{dE_v}{dt} \\ &\quad + c_5 \left(1 - \frac{I_v^*}{I_v}\right) \frac{dI_v}{dt}. \end{aligned} \quad (5.28)$$

---

### <sup>3</sup> Observaciones:

- Sean  $x, a \in \mathbb{R}^+$  ( $a$  fijo) y definamos la función  $f(x) = x - a - a \log\left(\frac{x}{a}\right)$ . Entonces la función  $f$  es siempre positiva. En efecto:  
 $\frac{df}{dx} = 0 \Rightarrow 1 - \frac{a}{x} = 0 \Rightarrow x = a > 0$ . Por otro lado,  
 $\frac{d^2f}{dx^2} = \frac{a}{x^2} \Rightarrow \frac{d^2f}{dx^2}\Big|_{x=a} = \frac{1}{a} > 0$ . Por lo tanto, la función  $f$  en  $x = a$  tiene un mínimo relativo y por consiguiente es siempre positiva para  $x, a \in \mathbb{R}^+$ .
- $L(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \rightarrow \infty$  cuando  $\|(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v)\| \rightarrow \infty$ . En efecto:  
 Siempre que  $(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \in \mathbb{R}_+^5$  y

$$S_h > S_h^*, I_h > I_h^*, S_v > S_v^*, E_v > E_v^*, I_v > I_v^*;$$

tenemos que

$$\|(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v)\| > \|(S_h^*, I_h^*, S_v^*, E_v^*, I_v^*)\|$$

y

$$L(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) > L(S_h^*, I_h^*, S_v^*, E_v^*, I_v^*) = 0.$$

Por lo tanto,  $L(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \rightarrow \infty$  cuando  $\|(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v)\| \rightarrow \infty$ .

Por lo tanto procedemos como sigue:

$$\begin{aligned}
c_1 \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h}\right) \frac{dS_h}{dt} &= c_1 \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h}\right) \left[ \mu_h N_h - \beta_h S_h \frac{I_v}{\left(\frac{\Lambda}{\mu_v}\right)} - \mu_h S_h \right] \\
&= c_1 \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h}\right) \left[ \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* + \mu_h S_h^* - \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h I_v - \mu_h S_h \right] \\
&= c_1 \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h}\right) \left[ \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* - \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h I_v - \mu_h (S_h - S_h^*) \right] \\
&= -c_1 \mu_h \frac{(S_h - S_h^*)^2}{S_h} + c_1 \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h}\right) \left[ \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* - \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h I_v \right] \\
&= -c_1 \mu_h \frac{(S_h - S_h^*)^2}{S_h} + c_1 \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h}\right) \left(1 - \frac{S_h I_v}{S_h^* I_v^*}\right) \\
&= -c_1 \mu_h \frac{(S_h - S_h^*)^2}{S_h} + c_1 \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h} - \frac{S_h I_v}{S_h^* I_v^*} + \frac{I_v}{I_v^*}\right) \quad (5.29)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
c_2 \left(1 - \frac{I_h^*}{I_h}\right) \frac{dI_h}{dt} &= c_2 \left(1 - \frac{I_h^*}{I_h}\right) \left[ \beta_h S_h \frac{I_v}{\left(\frac{\Lambda}{\mu_v}\right)} - (\mu_h + \gamma) I_h \right] \\
&= c_2 \left(1 - \frac{I_h^*}{I_h}\right) \left[ \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h I_v - \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} \frac{S_h^* I_v^*}{I_h^*} I_h \right] \\
&= c_2 \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* \left(1 - \frac{I_h^*}{I_h}\right) \left(\frac{S_h I_v}{S_h^* I_v^*} - \frac{I_h}{I_h^*}\right) \\
&= c_2 \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* \left(1 + \frac{S_h I_v}{S_h^* I_v^*} - \frac{I_h}{I_h^*} - \frac{I_h^* S_h I_v}{I_h S_h^* I_v^*}\right), \quad (5.30)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
c_3 \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) \frac{dS_v}{dt} &= c_3 \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) \left[ \Lambda - \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v S_v \right] \\
&= c_3 \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) \left[ \beta_v S_v^* \frac{I_h^*}{N_h} + \mu_v S_v^* - \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v S_v \right] \\
&= c_3 \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) \left[ \beta_v S_v^* \frac{I_h^*}{N_h} - \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v (S_v - S_v^*) \right] \\
&= -c_3 \mu_v \frac{(S_v - S_v^*)^2}{S_v} + c_3 \frac{\beta_v}{N_h} S_v^* I_h^* \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) \left(1 - \frac{S_v I_h}{S_v^* I_h^*}\right) \\
&= -c_3 \mu_v \frac{(S_v - S_v^*)^2}{S_v} + c_3 \frac{\beta_v}{N_h} S_v^* I_h^* \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v} - \frac{S_v I_h}{S_v^* I_h^*} + \frac{I_h}{I_h^*}\right) \quad (5.31)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
c_4 \left(1 - \frac{E_v^*}{E_v}\right) \frac{dE_v}{dt} &= c_4 \left(1 - \frac{E_v^*}{E_v}\right) \left[ \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - (\alpha + \mu_v) E_v \right] \\
&= c_4 \left(1 - \frac{E_v^*}{E_v}\right) \left[ \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \frac{\beta_v S_v^* I_h^*}{N_h E_v^*} E_v \right] \\
&= c_4 \frac{\beta_v}{N_h} S_v^* I_h^* \left(1 - \frac{E_v^*}{E_v}\right) \left( \frac{S_v I_h}{S_v^* I_h^*} - \frac{E_v}{E_v^*} \right) \\
&= c_4 \frac{\beta_v}{N_h} S_v^* I_h^* \left( \frac{S_v I_h}{S_v^* I_h^*} - \frac{E_v}{E_v^*} - \frac{E_v^* S_v I_h}{E_v S_v^* I_h^*} + 1 \right), \tag{5.32}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
c_5 \left(1 - \frac{I_v^*}{I_v}\right) \frac{dI_v}{dt} &= c_5 \left(1 - \frac{I_v^*}{I_v}\right) \left[ \alpha E_v - \mu_v I_v \right] \\
&= c_5 \left(1 - \frac{I_v^*}{I_v}\right) \left[ \frac{\mu_v I_v^*}{E_v^*} E_v - \mu_v I_v \right] \\
&= c_5 \mu_v I_v^* \left(1 - \frac{I_v^*}{I_v}\right) \left( \frac{E_v}{E_v^*} - \frac{I_v}{I_v^*} \right) \\
&= c_5 \mu_v I_v^* \left( \frac{E_v}{E_v^*} - \frac{I_v}{I_v^*} - \frac{I_v^* E_v}{I_v E_v^*} + 1 \right). \tag{5.33}
\end{aligned}$$

Por lo tanto, sustituyendo las Ecuaciones (5.29)-(5.33) en la Ecuación (5.28) tenemos,

$$\begin{aligned}
\frac{dL}{dt} &= c_1 \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h}\right) \frac{dS_h}{dt} + c_2 \left(1 - \frac{I_h^*}{I_h}\right) \frac{dI_h}{dt} + c_3 \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v}\right) \frac{dS_v}{dt} + c_4 \left(1 - \frac{E_v^*}{E_v}\right) \frac{dE_v}{dt} \\
&\quad + c_5 \left(1 - \frac{I_v^*}{I_v}\right) \frac{dI_v}{dt} \\
&= -c_1 \mu_h \frac{(S_h - S_h^*)^2}{S_h} + c_1 \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* \left(1 - \frac{S_h^*}{S_h} - \frac{S_h I_v}{S_h^* I_v^*} + \frac{I_v}{I_v^*}\right) \\
&\quad + c_2 \frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda} S_h^* I_v^* \left(1 + \frac{S_h I_v}{S_h^* I_v^*} - \frac{I_h}{I_h^*} - \frac{I_h^* S_h I_v}{I_h S_h^* I_v^*}\right) \\
&\quad - c_3 \mu_v \frac{(S_v - S_v^*)^2}{S_v} + c_3 \frac{\beta_v}{N_h} S_v^* I_h^* \left(1 - \frac{S_v^*}{S_v} - \frac{S_v I_h}{S_v^* I_h^*} + \frac{I_h}{I_h^*}\right) \\
&\quad + c_4 \frac{\beta_v}{N_h} S_v^* I_h^* \left( \frac{S_v I_h}{S_v^* I_h^*} - \frac{E_v}{E_v^*} - \frac{E_v^* S_v I_h}{E_v S_v^* I_h^*} + 1 \right) \\
&\quad + c_5 \mu_v I_v^* \left( \frac{E_v}{E_v^*} - \frac{I_v}{I_v^*} - \frac{I_v^* E_v}{I_v E_v^*} + 1 \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -c_1\mu_h \frac{(S_h - S_h^*)^2}{S_h} - c_3\mu_v \frac{(S_v - S_v^*)^2}{S_v} \\ & - S_h^* I_h^* S_v^* I_v^* \left( \frac{S_h^*}{S_h} + \frac{I_h^* S_h I_v}{I_h S_h^* I_v^*} + \frac{S_v^*}{S_v} + \frac{E_v^* S_v I_h}{E_v S_v^* I_h^*} + \frac{I_v^* E_v}{I_v E_v^*} - 5 \right). \end{aligned}$$

Así, usando la desigualdad de la media geométrica-aritmética <sup>4</sup>, se tiene que  $\frac{dL}{dt} \leq 0$ , ya que

$$\begin{aligned} \sqrt[5]{\left(\frac{S_h^*}{S_h}\right) \left(\frac{I_h^* S_h I_v}{I_h S_h^* I_v^*}\right) \left(\frac{S_v^*}{S_v}\right) \left(\frac{E_v^* S_v I_h}{E_v S_v^* I_h^*}\right) \left(\frac{I_v^* E_v}{I_v E_v^*}\right)} & \leq \frac{\frac{S_h^*}{S_h} + \frac{I_h^* S_h I_v}{I_h S_h^* I_v^*} + \frac{S_v^*}{S_v} + \frac{E_v^* S_v I_h}{E_v S_v^* I_h^*} + \frac{I_v^* E_v}{I_v E_v^*}}{5} \\ & 1 \leq \frac{\frac{S_h^*}{S_h} + \frac{I_h^* S_h I_v}{I_h S_h^* I_v^*} + \frac{S_v^*}{S_v} + \frac{E_v^* S_v I_h}{E_v S_v^* I_h^*} + \frac{I_v^* E_v}{I_v E_v^*}}{5} \\ & 5 \leq \frac{S_h^*}{S_h} + \frac{I_h^* S_h I_v}{I_h S_h^* I_v^*} + \frac{S_v^*}{S_v} + \frac{E_v^* S_v I_h}{E_v S_v^* I_h^*} + \frac{I_v^* E_v}{I_v E_v^*}. \end{aligned}$$

Además,  $\frac{dL}{dt} = 0$  sólo si  $S_h = S_h^*$ ,  $I_h = I_h^*$ ,  $S_v = S_v^*$ ,  $E_v = E_v^*$  y  $I_v = I_v^*$ . De manera que, el conjunto compacto invariante más grande en el conjunto  $\{(S_h, I_h, S_v, E_v, I_v) \in \Gamma \mid \frac{dL}{dt} = 0\}$  es el singlete  $\{\bar{x}_1\}$ . Por lo tanto, del *principio de invarianza de LaSalle* [45] y los Teoremas 3 y 5, se sigue que el *equilibrio endémico* es **asintóticamente estable globalmente** en el interior de  $\Gamma$ .  $\square$

---

<sup>4</sup> Sean  $x_1, x_2, \dots, x_n \in \mathbb{R}$ , entonces la media geométrica está dada por  $\sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdots x_n}$ . Note además que  $\sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdots x_n} \leq \frac{x_1 + x_2 + \cdots + x_n}{n}$ .

# CAPÍTULO 6

## ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS AL MODELO PROPUESTO

### 6.1 Implementación de la Teoría de Estimación de Parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS) al modelo propuesto.

En el Modelo (5.1), la clase clase epidemiológica  $I_h(t)$  describe el número de individuos infectados por dengue en el tiempo  $t$ , lo cual es conocido epidemiológicamente como prevalencia de la enfermedad. Sin embargo, los datos que se disponen en este trabajo corresponden a la de incidencia mensual confirmada por laboratorio, es decir, el número de nuevas infecciones en el tiempo  $t$ .

En términos del modelo matemático propuesto, la incidencia mensual del dengue bajo el vector de parámetros verdadero  $\beta_0$ , está definida por la integral

$$z(t_i; \beta_0) = \int_{t_{i-1}}^{t_i} \beta_h(t) S_h(t; \beta_0) \frac{I_v(t; \beta_0)}{N_v(t; \beta_0)} dt. \quad (6.1)$$

Aquí  $t_0$  denota el tiempo en que el proceso de observación epidémico empieza y el tiempo mensual del resto de las observaciones se escriben como  $t_1 < \dots < t_n$ .

Por lo tanto, incorporamos al Modelo (5.1) una ecuación diferencial no-lineal con la variable  $C$  por lo que el vector  $\mathbf{z}$  de los estados de las variables del modelo viene dado por  $\mathbf{z} = [S_h, I_h, R_h, S_v, E_v, I_v, C]^T$ .  $C(t)$  no representa una clase epidemiológica, solamente nos permite hacer un seguimiento (conteo) del número acumulado de nuevas infecciones por el virus del dengue en el tiempo  $t$ . De manera que, ahora el modelo propuesto se transforma en el siguiente:

$$\frac{dS_h}{dt} = \mu_h N_h - \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v} - \mu_h S_h, \quad (6.2a)$$

$$\frac{dI_h}{dt} = \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v} - (\mu_h + \gamma) I_h, \quad (6.2b)$$

$$\frac{dR_h}{dt} = \gamma I_h - \mu_h R_h, \quad (6.2c)$$

$$\frac{dS_v}{dt} = \Lambda - \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - \mu_v S_v, \quad (6.2d)$$

$$\frac{dE_v}{dt} = \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - (\alpha(t) + \mu_v) E_v, \quad (6.2e)$$

$$\frac{dI_v}{dt} = \alpha(t) E_v - \mu_v I_v, \quad (6.2f)$$

$$\frac{dC}{dt} = \beta_h(t) S_h \frac{I_v}{N_v}, \quad (6.2g)$$

donde,  $\beta_h(t)$  es la *función tasa de contacto efectiva vector-humano* dada por

$$\beta_h(t) = \beta_0 \cdot (1 + \eta \cdot \text{sen}(\omega(t + \phi))) > 0 \quad \forall t > 0. \quad (6.3)$$

Por otro lado,  $\alpha(t)$  es la *función tasa de infección del mosquito Aedes aegypti* dada por

$$\alpha(t) = \alpha_0 \cdot (1 + \eta_1 \cdot \text{sen}(\omega_1(t + \phi_1))) > 0 \quad \forall t > 0. \quad (6.4)$$

La definición de los parámetros en las Ecuaciones (6.3) y (6.4) junto con los parámetros restantes del Modelo (6.2) se describen en la Tabla 5–1. Luego, el vector de parámetros de interés es denotado por  $\boldsymbol{\beta} = (\beta_0, \eta, \omega, \phi)^T$  y  $z(t_i; \boldsymbol{\beta})$  en el *modelo estadístico* corresponde a la solución del modelo dada por

$$\begin{aligned} z(t_i; \boldsymbol{\beta}) &= \begin{cases} C(t_1) & \text{si } i = 1 \\ C(t_i) - C(t_{i-1}) & \text{si } 2 \leq i \leq n \end{cases} \\ &= \begin{cases} [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1] \mathbf{z}(t_1; \boldsymbol{\beta}) & \text{si } i = 1 \\ [0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0 \ 1] (\mathbf{z}(t_i; \boldsymbol{\beta}) - \mathbf{z}(t_{i-1}; \boldsymbol{\beta})) & \text{si } 2 \leq i \leq n \end{cases} \end{aligned}$$

$$= \begin{cases} \mathbf{C}\mathbf{z}(t_1; \boldsymbol{\beta}) & \text{si } i = 1 \\ \mathbf{C}(\mathbf{z}(t_i; \boldsymbol{\beta}) - \mathbf{z}(t_{i-1}; \boldsymbol{\beta})) & \text{si } 2 \leq i \leq n. \end{cases}$$

Entonces para  $j = 1, \dots, p$

$$\chi(\boldsymbol{\beta}, n)_{ij} = \frac{\partial z(t_i; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_j} = \begin{cases} \mathbf{C} \frac{\partial \mathbf{z}(t_1; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_j} & \text{si } i = 1 \\ \mathbf{C} \left( \frac{\partial \mathbf{z}(t_i; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_j} - \frac{\partial \mathbf{z}(t_{i-1}; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_j} \right) & \text{si } 2 \leq i \leq n. \end{cases}$$

Recordemos que el Modelo (6.2) puede reescribirse matemáticamente como

$$\frac{d\mathbf{z}}{dt} = \mathbf{G}(t, \mathbf{z}(t), \boldsymbol{\beta}),$$

entonces las *ecuaciones de sensibilidad* para este caso se deducen de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \left( \frac{d\mathbf{z}}{dt} \right) &= \frac{\partial}{\partial \boldsymbol{\beta}} \left( \mathbf{G}(t, \mathbf{z}(t), \boldsymbol{\beta}) \right) \\ \frac{d}{dt} \left( \frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \right) &= \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \mathbf{z}} \frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \boldsymbol{\beta}} + \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \\ \frac{d\mathcal{W}}{dt} &= \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \mathbf{z}} \mathcal{W} + \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \boldsymbol{\beta}} \end{aligned}$$

donde la matriz jacobiana  $\mathcal{W} = \frac{\partial \mathbf{z}}{\partial \boldsymbol{\beta}}$ .

Ahora, resolviendo numéricamente el sistema

$$\begin{cases} \frac{d\mathbf{z}}{dt} = \mathbf{G}(t, \mathbf{z}(t), \boldsymbol{\beta}) & \text{con } \mathbf{z}(0) = [S_h(0), I_h(0), R_h(0), S_v(0), E_v(0), I_v(0), C(0)]^T \\ \frac{d\mathcal{W}}{dt} = \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \mathbf{z}} \mathcal{W} + \frac{\partial \mathbf{G}}{\partial \boldsymbol{\beta}} & \text{con } \mathcal{W}(0) = 0_{M \times p}, \end{cases}$$

donde  $M = 7$  (número de variables en el modelo) y  $p = 4$  (número de parámetros a estimar), calculamos la *matriz de sensibilidad* con entradas  $\chi(\boldsymbol{\beta}, n)_{ij} = \frac{\partial z(t_i; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_j}$  para  $j = 1, \dots, p$  e  $i = 1, \dots, n$  ( $n = 25$  es el número total de observaciones) de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
\chi(\boldsymbol{\beta}, n) &= \frac{\partial z(t; \boldsymbol{\beta})}{\partial \boldsymbol{\beta}} \\
&= \begin{bmatrix} \frac{\partial z(t_1; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial z(t_1; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} \\ \frac{\partial z(t_2; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial z(t_2; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial z(t_n; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} & \dots & \frac{\partial z(t_n; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} \mathcal{C} \frac{\partial \mathbf{z}(t_1; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} & \dots & \mathcal{C} \frac{\partial \mathbf{z}(t_1; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} \\ \mathcal{C} \left( \frac{\partial \mathbf{z}(t_2; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} - \frac{\partial \mathbf{z}(t_1; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} \right) & \dots & \mathcal{C} \left( \frac{\partial \mathbf{z}(t_2; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} - \frac{\partial \mathbf{z}(t_1; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} \right) \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \mathcal{C} \left( \frac{\partial \mathbf{z}(t_n; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} - \frac{\partial \mathbf{z}(t_{n-1}; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_1} \right) & \dots & \mathcal{C} \left( \frac{\partial \mathbf{z}(t_n; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} - \frac{\partial \mathbf{z}(t_{n-1}; \boldsymbol{\beta})}{\partial \beta_p} \right) \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} \mathcal{C} \mathcal{W}(:, 1)(t_1) & \dots & \mathcal{C} \mathcal{W}(:, p)(t_1) \\ \mathcal{C}(\mathcal{W}(:, 1)(t_2) - \mathcal{W}(:, 1)(t_1)) & \dots & \mathcal{C}(\mathcal{W}(:, p)(t_2) - \mathcal{W}(:, p)(t_1)) \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \mathcal{C}(\mathcal{W}(:, 1)(t_n) - \mathcal{W}(:, 1)(t_{n-1})) & \dots & \mathcal{C}(\mathcal{W}(:, p)(t_n) - \mathcal{W}(:, p)(t_{n-1})) \end{bmatrix}
\end{aligned}$$

## 6.2 Prueba del algoritmo de estimación de parámetros: Uso de data sintética

Para ilustrar la implementación de las ideas expuestas en la Sección 4.5 aplicada a *data sintética* (ver más detalles en [6]), generamos dos tipos de datos (con varianza constante y con varianza no-constante respectivamente). Para ello, se considera que  $\varepsilon_i \sim \mathcal{N}(0, 1)$  y luego, se generan (simulan)  $n = 1001$  datos (observaciones o realizaciones) asumiendo como vector “verdadero” de parámetros  $\boldsymbol{\beta}_0 = (\beta_0, \eta, \omega, \phi) = (0.75, 0.87, \frac{\pi}{6}, 2)$  y un porcentaje de ruido  $\kappa\% = 10\%$  en el error. De manera que, resolviendo el Modelo (6.2) junto con las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2, tenemos los resultados correspondientes a los errores estándar e intervalos de confianza expuestos en las Tablas 6-3, 6-4, 6-5 y 6-6 a continuación.

Parámetros fijos		
Parámetro	Valor numérico	Unidad
$\mu_h$	$\frac{1}{(12 \times 79)}$	$\frac{1}{mes}$
$\gamma$	$\frac{30}{6}$	$\frac{1}{mes}$
$\Lambda$	9000000	$\frac{mosquitos}{mes}$
$\mu_v$	$\frac{30}{30}$	$\frac{1}{mes}$
$\beta_v$	10	$\frac{1}{mes}$
$\alpha_0$	3.125	$\frac{1}{mes}$
$\eta_1$	0.2	N/A
$\omega_1$	$\frac{\pi}{6}$	NA
$\phi_1$	0	NA

N/A = No Aplica.

Condiciones iniciales en t = 0		
Variable	Valor numérico	Unidad
$S_h$	3725767	personas
$I_h$	30	persona
$R_h$	0	personas
$S_v$	8994500	mosquitos
$E_v$	5000	mosquitos
$I_v$	500	mosquitos

Tabla 6–2: Condiciones iniciales usadas en el modelo para generar data sintética.

Tabla 6–1: Parámetros fijos en el modelo para generar data sintética.

**Nota:** Los valores numéricos mostrados en la Tabla 6–1 son justificados en la Sección 6.3.1.

### 6.2.1 Data sintética con varianza constante (VC): Usando la metodología OLS.

Data simulada con $\kappa\% = 10\%$					
$\beta$	$\beta_{inicial}$	$\beta_0$	$\hat{\beta}_{OLS}$	$SE(\hat{\beta}_{OLS})$	Intervalo del 95% de confianza
$\beta_0$	0.8	0.75	0.75001	$6.7 \times 10^{-6}$	(0.74999, 0.75002)
$\eta$	0.625	0.87	0.87002	$3.18 \times 10^{-5}$	(0.86995, 0.87008)
$\omega$	$0.95 * \frac{\pi}{6}$	$\frac{\pi}{6}$	0.5236	$5.9 \times 10^{-6}$	(0.52359, 0.52361)
$\phi$	3	2	2.0001	$1.661 \times 10^{-4}$	(1.9997, 2.0004)
$L(\hat{\beta}_{OLS}) = 10.1076$			Media del error = $2.217 \times 10^{-3}$		

Tabla 6–3: Estimación de parámetros usando OLS para data con VC y  $\kappa\% = 10\%$ .

Data simulada con $\kappa\% = 10\%$					
$\beta$	$\beta_{inicial}$	$\beta_0$	$\hat{\beta}_{GLS}$	$SE(\hat{\beta}_{GLS})$	Intervalo del 95% de confianza
$\beta_0$	0.8	0.75	0.75004	$3.12 \times 10^{-5}$	(0.74997, 0.7501)
$\eta$	0.625	0.87	0.87019	$7.79 \times 10^{-5}$	(0.87003, 0.87034)
$\omega$	$0.95 * \frac{\pi}{6}$	$\frac{\pi}{6}$	0.5236	$2.07 \times 10^{-5}$	(0.52356, 0.52364)
$\phi$	3	2	2.0000	$6.132 \times 10^{-4}$	(1.998, 2.0012)
$L(\hat{\beta}_{GLS}) = 0.0367$			Media del error = $-8.2108 \times 10^{-5}$		

Tabla 6-4: Estimación de parámetros usando GLS para data con VC y  $\kappa\% = 10\%$ .

El ajuste a los datos simulados y las gráficas de residuales de acuerdo a los resultados de la Tabla 6-3 son mostrados en las Figuras 6-1 y 6-2. La Figura 6-1 (gráfico a)) muestra la curva de incidencia inicial producida por el modelo de ecuaciones diferenciales y la curva de incidencia de los datos, mientras que el gráfico b) presenta el ajuste de los datos junto con el solución modelo al realizar el problema inverso.

Por otro lado, la Figura 6-2 muestran los gráficos Residuales vs. Tiempo ( $t$ ) y Residuales vs. Incidencia del modelo respectivamente, las cuales presentan una dinámica aleatoria que valida para la metodología OLS los supuestos del modelo estadístico propuesto.

Ahora, si hace (en este caso) el ejercicio de estimar los parámetros de interés usando la metodología **GLS** (ver resultados de la Tabla 6-4), los supuestos del modelo estadístico no son validados por las gráficas de residuales ya que tienden a seguir un patrón (ver Figuras 6-3 y 6-4).

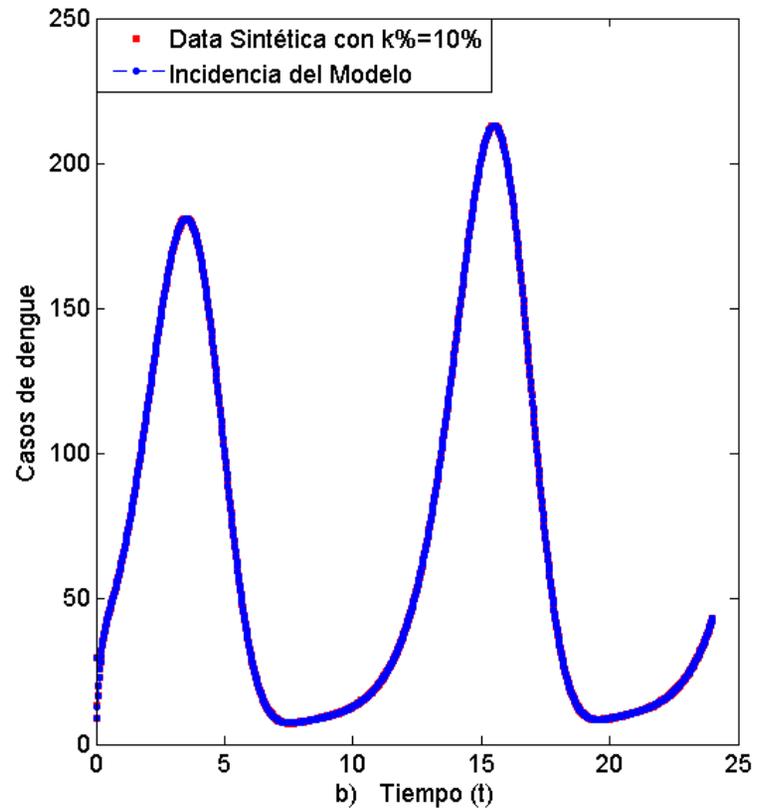
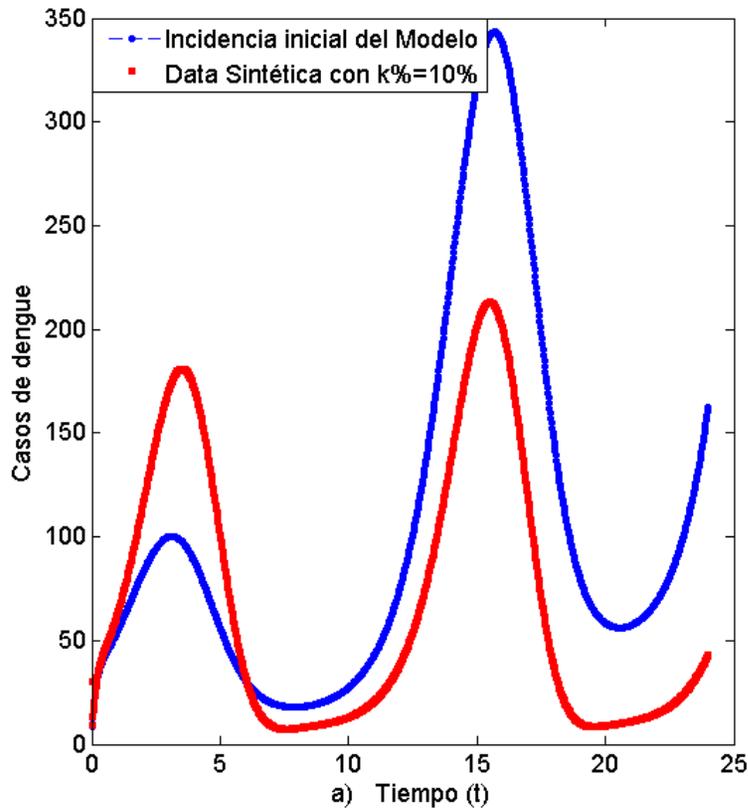


Figura 6-1: **a)** Curva de incidencia inicial del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2 vs. Data sintética con  $\mathbf{VC}$  y  $\kappa\% = 10\%$ ; **b)** Ajuste de la data sintética con  $\mathbf{VC}$  y  $\kappa\% = 10\%$  vs. Incidencia del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado  $\hat{\beta}$  y la metodología OLS descrita en la Tabla 6-3.

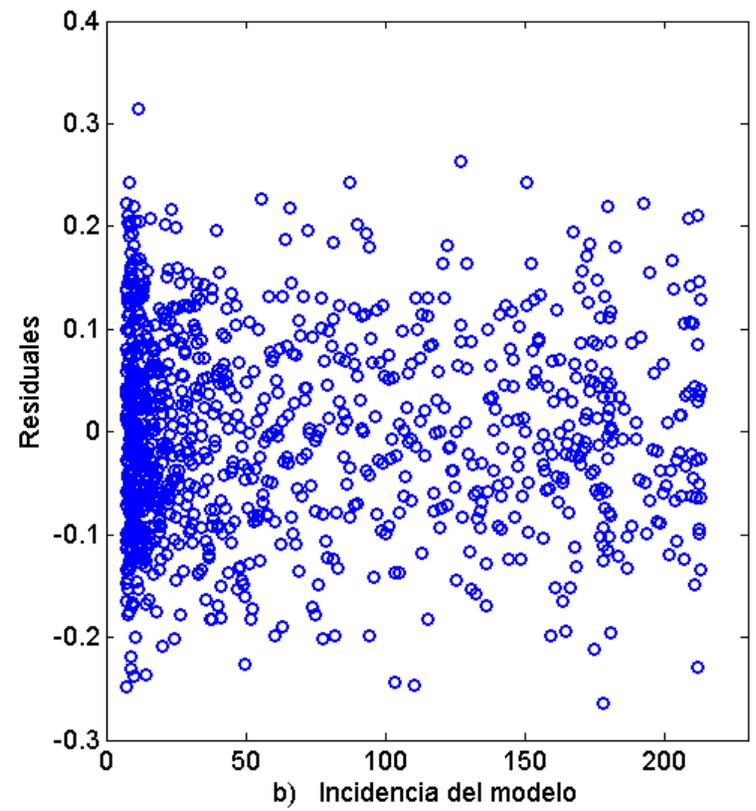
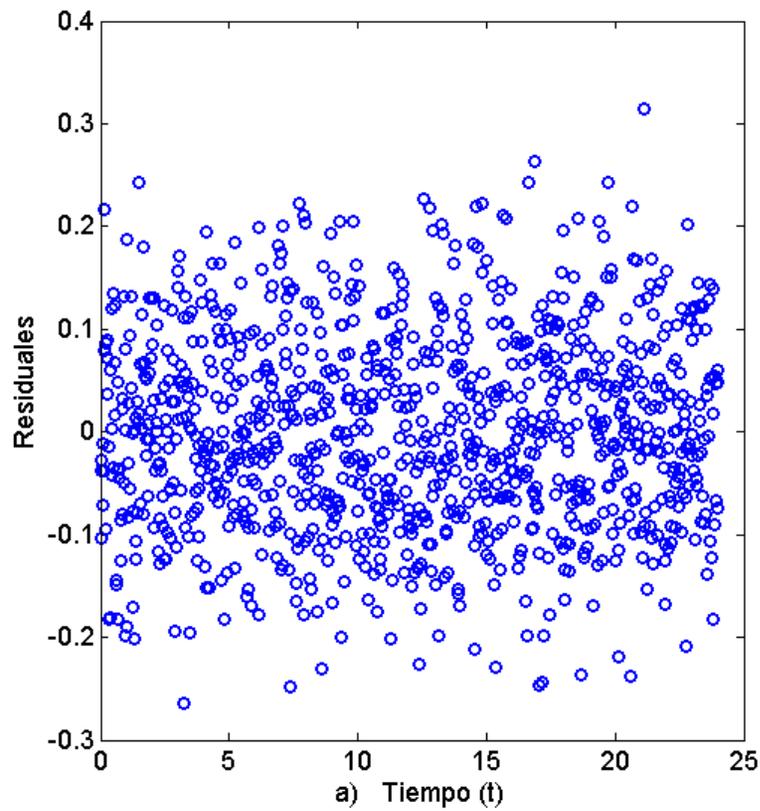


Figura 6-2: Metodología OLS para data con VC: **a)** Gráfica de Residuales vs. Tiempo, es decir,  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  vs.  $t_i$ ; **b)** Gráfica de Residuales vs. Incidencia del Modelo (5.1), es decir,  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  vs.  $z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ .

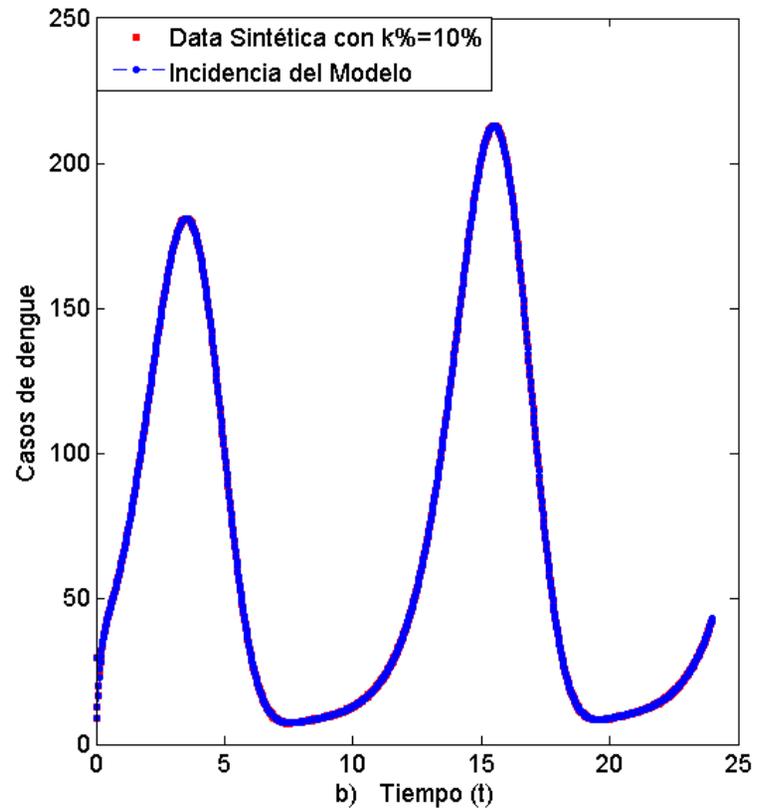
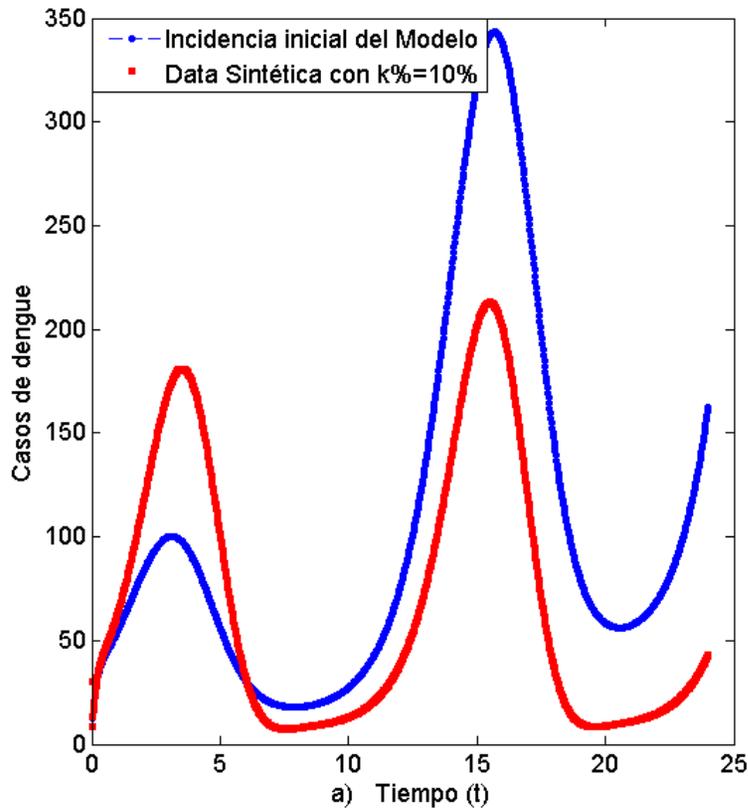


Figura 6-3: **a)** Curva de incidencia inicial del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2 vs. Data sintética con  $\mathbf{VC}$  y  $\kappa\% = 10\%$ ; **b)** Data sintética con  $\mathbf{VC}$  y  $\kappa\% = 10\%$  vs. Incidencia del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado  $\hat{\beta}$  y la metodología GLS descrita en la Tabla 6-4.

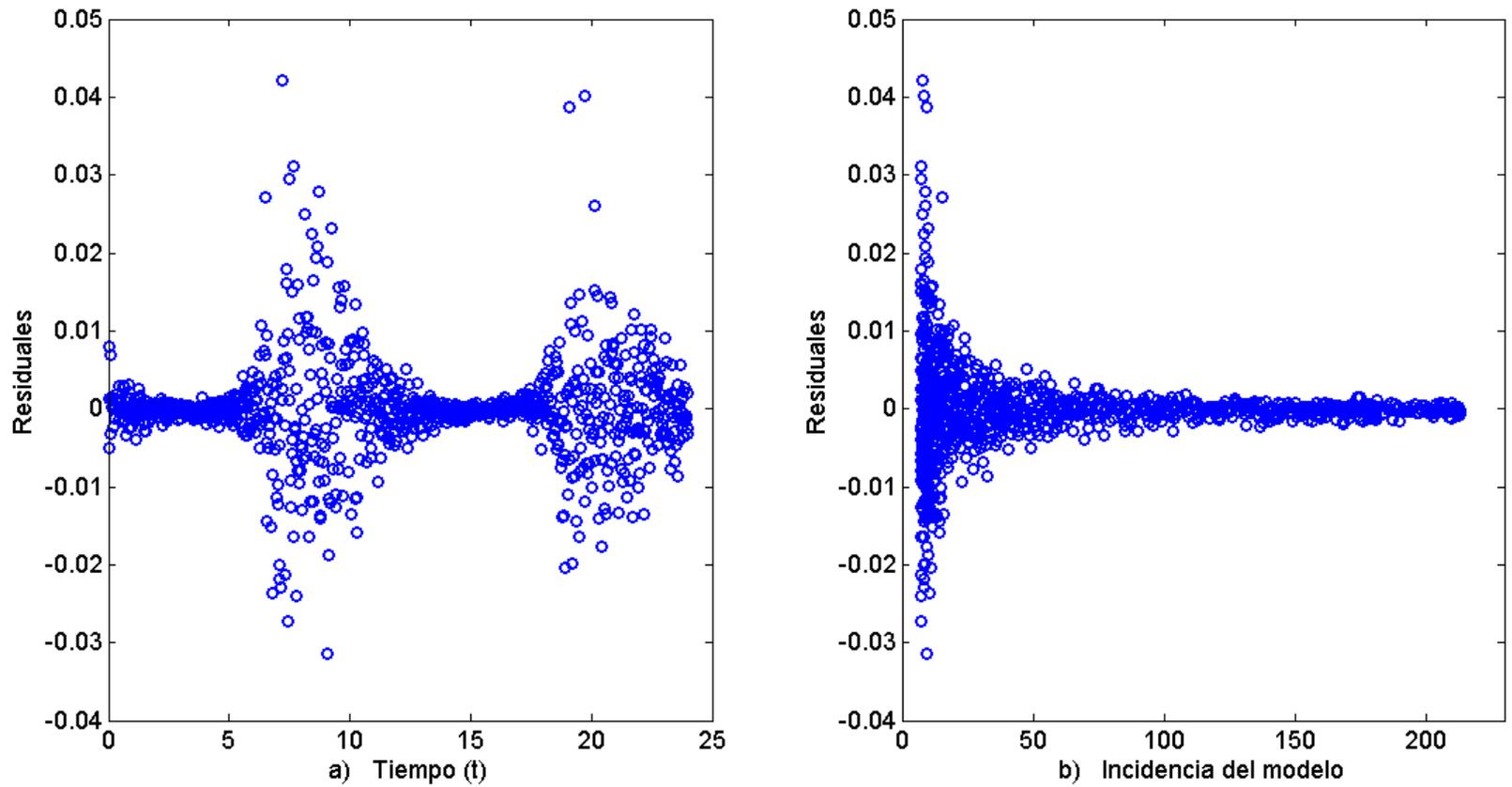


Figura 6-4: Metodología **GLS** para data con **VC**: **a)** Gráfica de Residuales vs. Tiempo, es decir,  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$  vs.  $t_i$ ;  
**b)** Gráfica de Residuales vs. Incidencia del Modelo (5.1), es decir,  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$  vs.  $z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})$ .

### 6.2.2 Data sintética con varianza no constante (VNC): Usando la metodología GLS.

Data simulada con $\kappa\% = 10\%$					
$\beta$	$\beta_{inicial}$	$\beta_0$	$\hat{\beta}_{GLS}$	$SE(\hat{\beta}_{GLS})$	Intervalo del 95% de confianza
$\beta_0$	0.8	0.75	0.75129	$5 \times 10^{-4}$	(0.75032, 0.75227)
$\eta$	0.625	0.87	0.87182	$1.2 \times 10^{-3}$	(0.8694, 0.87425)
$\omega$	$0.95 * \frac{\pi}{6}$	$\frac{\pi}{6}$	0.52367	$3 \times 10^{-4}$	(0.52302, 0.52431)
$\phi$	3	2	1.9984	$9.8 \times 10^{-3}$	(1.9792, 2.0175)
$L(\hat{\beta}_{GLS}) = 9.3505$			Media del error= $-7.992 \times 10^{-3}$		

Tabla 6-5: Estimación de parámetros usando GLS para data con VNC y  $\kappa\% = 10\%$ .

Data simulada con $\kappa\% = 10\%$					
$\beta$	$\beta_{inicial}$	$\beta_0$	$\hat{\beta}_{OLS}$	$SE(\hat{\beta}_{OLS})$	Intervalo del 95% de confianza
$\beta_0$	0.8	0.75	0.75009	$6 \times 10^{-4}$	(0.74889, 0.75128)
$\eta$	0.625	0.87	0.87035	$2.8 \times 10^{-3}$	(0.86467, 0.87604)
$\omega$	$0.95 * \frac{\pi}{6}$	$\frac{\pi}{6}$	0.52332	$5 \times 10^{-4}$	(0.52227, 0.52437)
$\phi$	3	2	2.0138	$1.48 \times 10^{-2}$	(1.9842, 2.0434)
$L(\hat{\beta}_{OLS}) = 8.2566 \times 10^4$			Media del error= $1.376 \times 10^{-1}$		

Tabla 6-6: Estimación de parámetros usando OLS para data con VNC y  $\kappa\% = 10\%$ .

En este caso, la curva de incidencia del modelo propuesto usando al metodología GLS y los gráficos de residuales son mostrados en las Figuras 6-5 y 6-6 respectivamente, con vector de parámetros estimados que se describe en la Tabla 6-5. Estas gráficas de residuales presentan una dinámica aleatoria la cual valida (en este caso) los supuestos del modelo estadístico propuesto. Ahora, si en este caso se estiman los parámetros de interés usando la metodología **OLS** (ver resultados de la Tabla 6-6), los supuestos del modelo estadístico no son validados por los gráficos de residuales ya que tienden a seguir un patrón (ver Figuras 6-7 y 6-8).

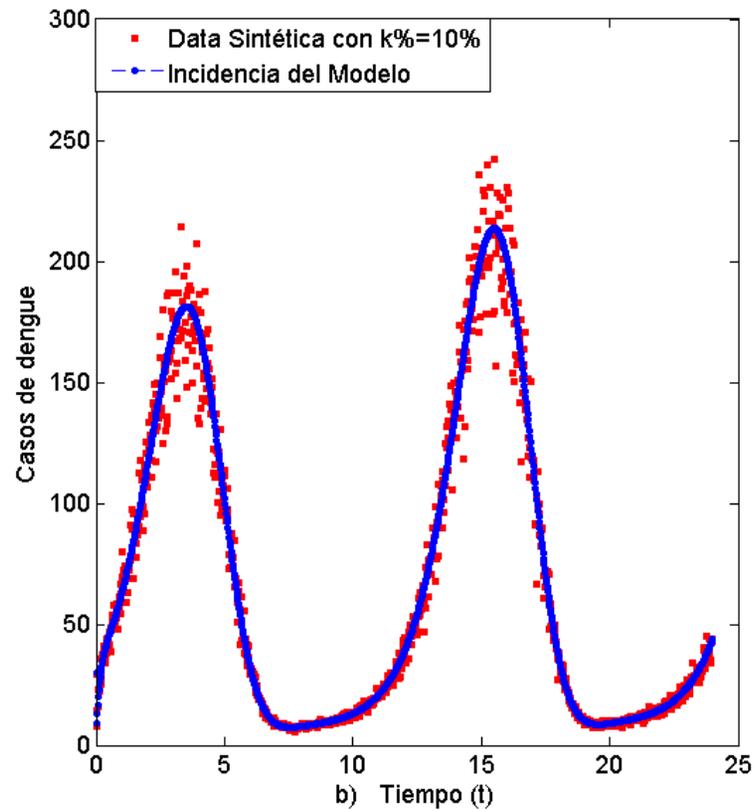
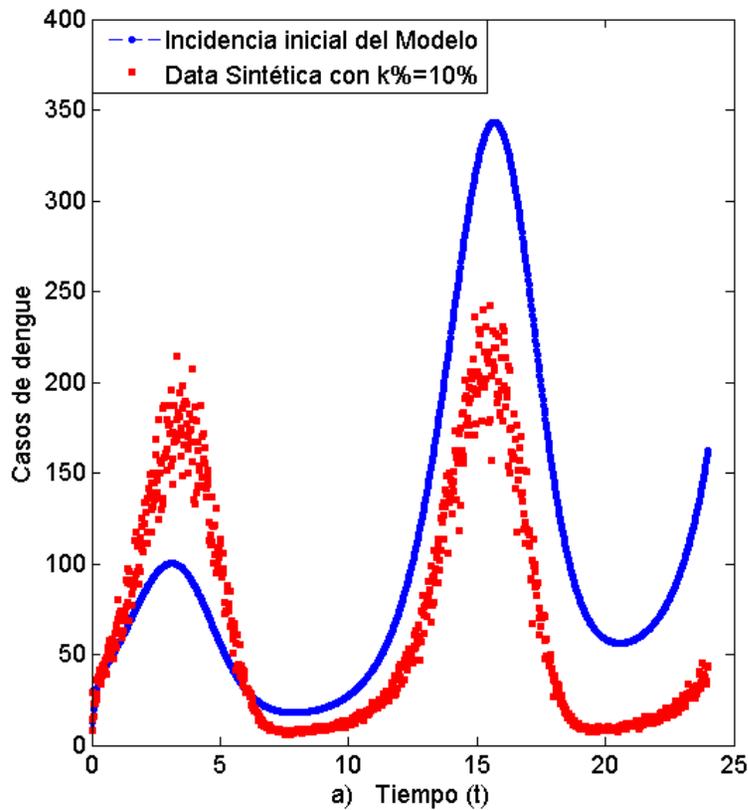


Figura 6-5: **a)** Curva de incidencia inicial del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2 vs. Data sintética con VNC y  $\kappa\% = 10\%$ ; **b)** Data sintética con VNC y  $\kappa\% = 10\%$  vs. Incidencia del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado  $\hat{\beta}$  y la metodología GLS descrita en la Tabla 6-5.

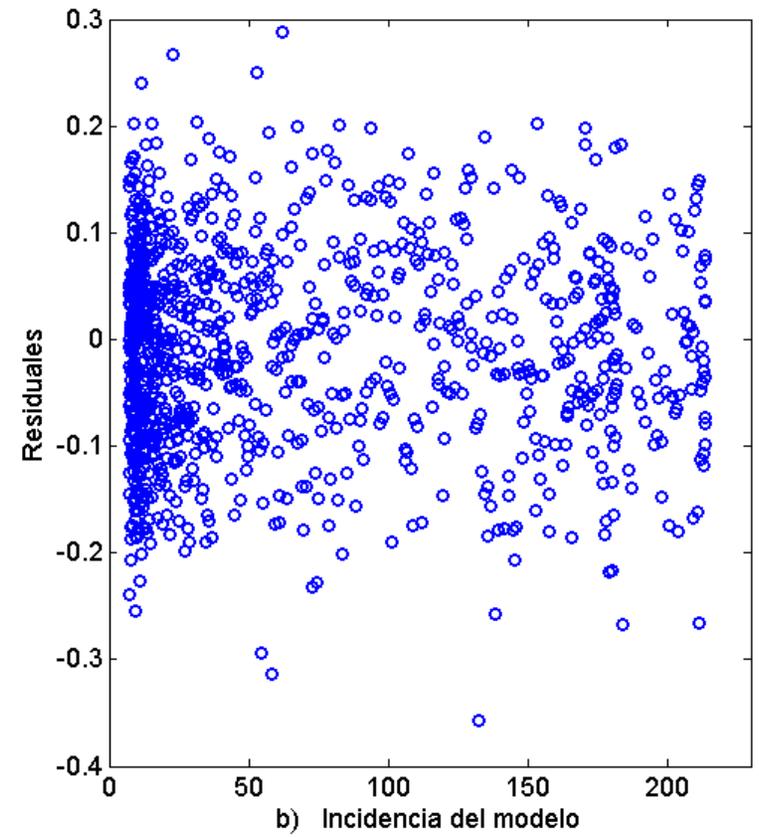
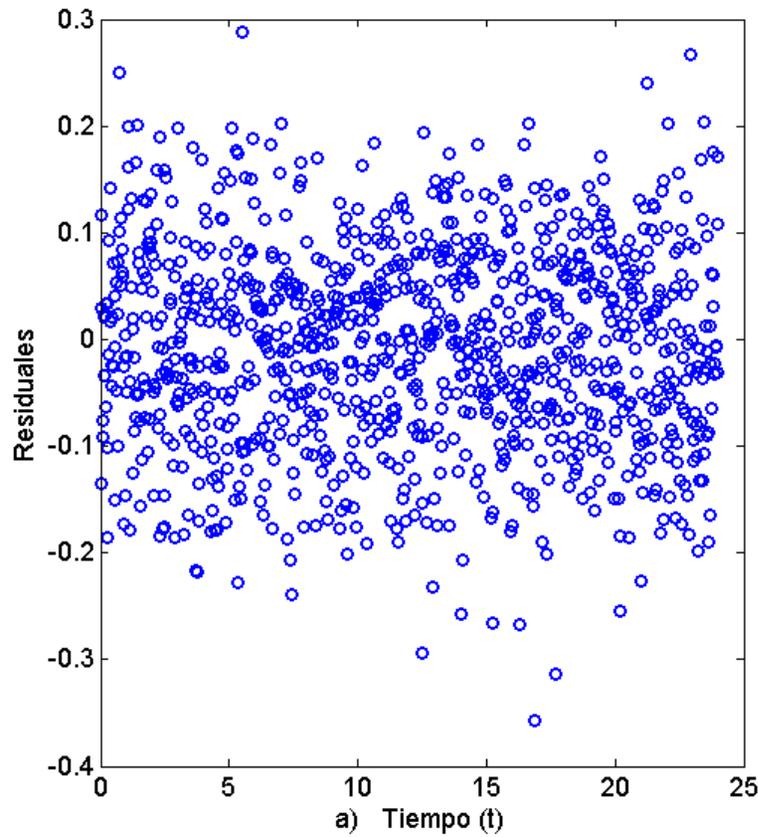


Figura 6-6: Metodología **GLS** para data con **VNC**: **a)** Gráfica de Residuales vs. Tiempo, es decir,  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$  vs.  $t_i$ ; **b)** Gráfica de Residuales vs. Incidencia del Modelo (5.1), es decir,  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$  vs.  $z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})$ .

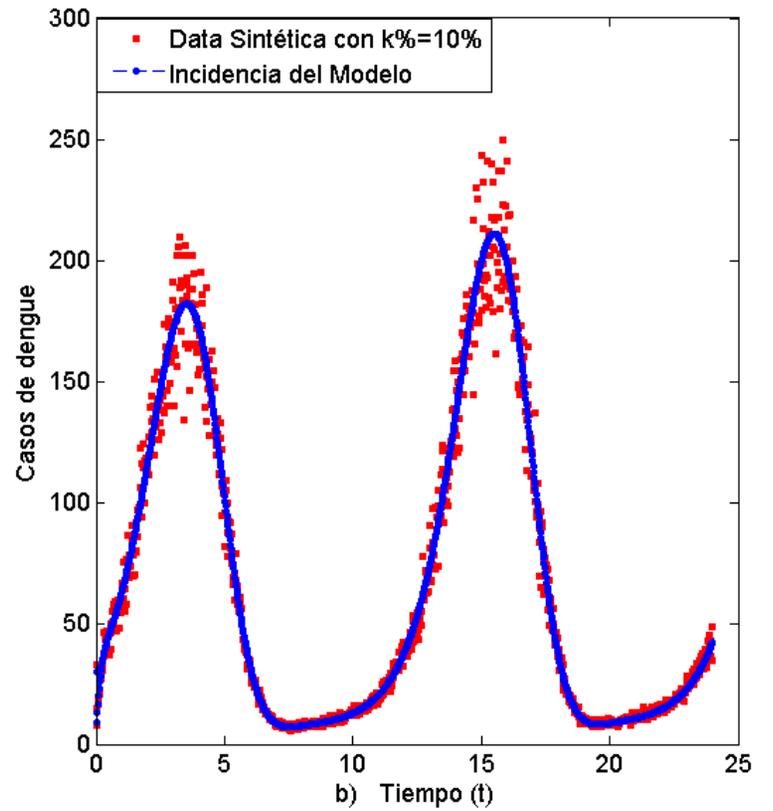
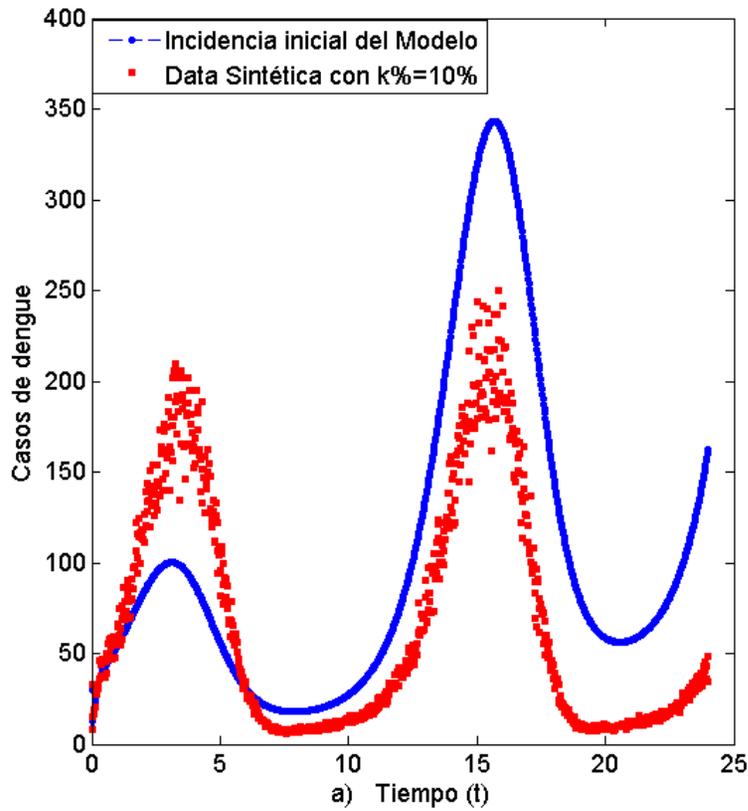


Figura 6-7: **a)** Curva de incidencia inicial del Modelo (5.1) usando las condiciones iniciales dadas en las Tablas 6-1 y 6-2 vs. Data sintética con VNC y  $\kappa\% = 10\%$ ; **b)** Data sintética con VNC y  $\kappa\% = 10\%$  vs. Incidencia del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado  $\hat{\beta}$  y la metodología OLS descrita en la Tabla 6-6.

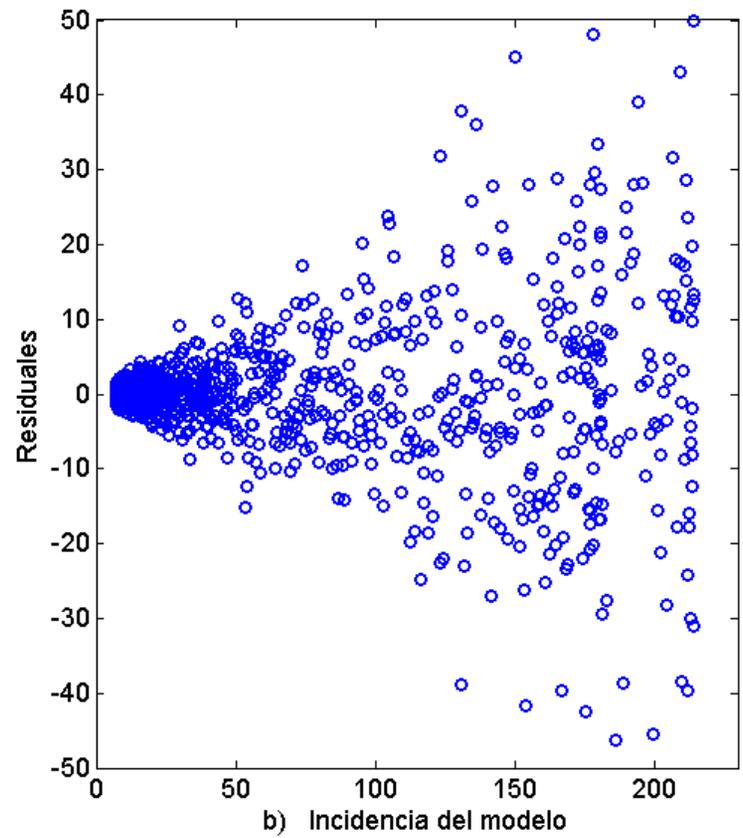
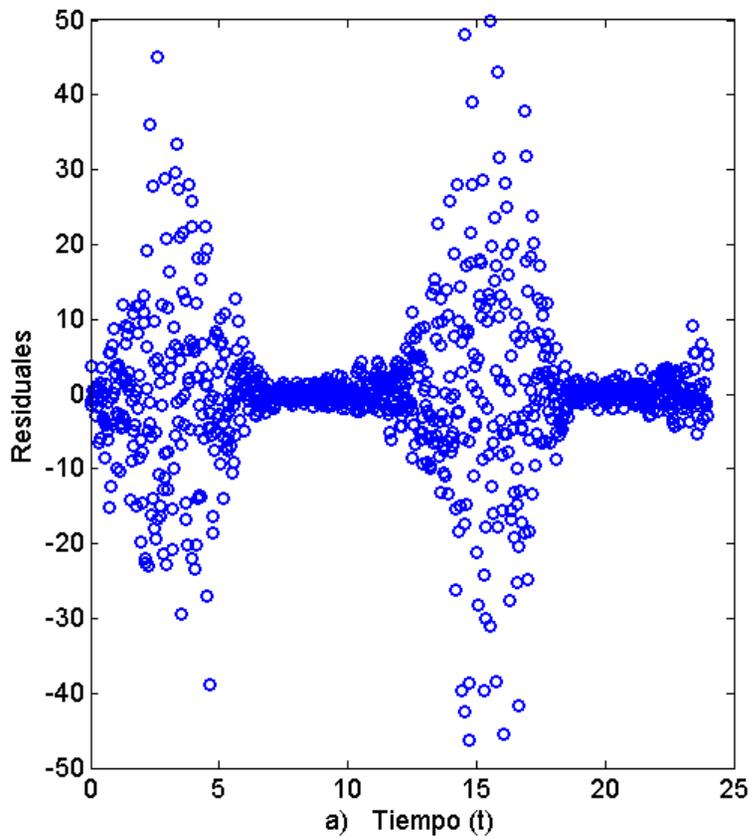


Figura 6–8: Metodología OLS para data con VNC: **a)** Gráfica de Residuales vs. Tiempo, es decir,  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  vs.  $t_i$ ; **b)** Gráfica de Residuales vs. Incidencia del Modelo (5.1), es decir,  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  vs.  $z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ .

### 6.2.3 Análisis de sensibilidad de los parámetros $\beta_0$ y $\eta$ .

En esta sección se hace un análisis de sensibilidad de los parámetros  $\beta_0$  y  $\eta$ , para observar cuán variables son las estimaciones de los parámetros de interés cuando se toman diferentes valores iniciales. Las estimaciones son efectuadas considerando que  $\beta_0 \in \{0.6, 0.8, 1\}$  y que  $\eta \in \{0.425, 0.625, 0.825\}$ , junto con los valores numéricos de las Tablas 6-1 y 6-2 para el modelo matemático propuesto.

La Tabla 6-7 muestra el análisis de sensibilidad de los parámetros  $\beta_0$  y  $\eta$  para datos simulados con varianza constante (metodología de estimación OLS), mientras que, la Tabla 6-8 muestra el análisis de sensibilidad de los parámetros  $\beta_0$  y  $\eta$  para datos simulados con varianza no-constante (metodología de estimación GLS).

Metodología OLS			
$\beta_{0\text{inicial}}$	$\eta_{\text{inicial}}$	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\eta}$
0.6	0.425	0.74999	0.87
0.6	0.625	0.74999	0.87
0.6	0.825	0.74999	0.87
0.8	0.425	0.74999	0.87
0.8	0.625	0.74999	0.87
0.8	0.825	0.74999	0.87
1	0.425	0.74999	0.87
1	0.625	0.74999	0.87
1	0.825	0.74999	0.87

Tabla 6-7: Análisis de sensibilidad de los parámetros  $\beta_0$  y  $\eta$ , usando la metodología OLS.

Metodología GLS			
$\beta_{0\text{inicial}}$	$\eta_{\text{inicial}}$	$\hat{\beta}_0$	$\hat{\eta}$
0.6	0.425	0.74891	0.87075
0.6	0.625	0.74891	0.87075
0.6	0.825	0.74891	0.87075
0.8	0.425	0.74891	0.87075
0.8	0.625	0.74891	0.87075
0.8	0.825	0.74891	0.87075
1	0.425	0.74891	0.87075
1	0.625	0.74891	0.87075
1	0.825	0.74891	0.87075

Tabla 6–8: Análisis de sensibilidad de los parámetros  $\beta_0$  y  $\eta$ , usando la metodología GLS.

En resumen, el análisis de sensibilidad expuesto anteriormente, muestra fiabilidad de la metodología de estimación implementada en este trabajo, pues en ambos casos (OLS y GLS) los resultados numéricos convergen a los valores de los parámetros  $\beta_0$  y  $\eta$  conocidos con antelación.

### 6.3 Estimación de parámetros al modelo propuesto: Datos de incidencia abril 2011-abril 2013

#### 6.3.1 Parámetros calculados de la literatura y condiciones iniciales del modelo

Según el censo de 2010 [34], la población total de Puerto Rico se estima alrededor de 3725789 habitantes (es decir,  $S_h(t) + I_h(t) + R_h(t) = N_h = 3725789$ ) mientras que para el año 2000 se estimaban en la isla 3808610 habitantes <sup>1</sup> [32]. La esperanza

---

<sup>1</sup> Obsérvese que el hecho de que el crecimiento de la población no sea significativo durante la última década, apoya la presunción de población constante en el modelo propuesto.

de vida en Puerto Rico es de 79 años [31], así en el modelo  $\mu_h = \frac{1}{(12 \times 79)}mes^{-1}$ . El periodo febril en los humanos causado por el virus del dengue oscila entre 2 – 10 días [25]; así, asumimos en el modelo que  $\gamma = \frac{30}{6}mes^{-1}$ .

Además, tenemos que el tiempo promedio de vida del mosquito es de 30 días, por lo tanto, consideramos en el modelo  $\mu_v = \frac{30}{30}mes^{-1}$ .

Por otro lado, para Puerto Rico Focks *et al.* [21] estiman que a  $26.6^\circ C$  (Mayagüez) y  $27.8^\circ C$  (San Juan) de temperatura, el número de pupas de *Aedes aegypti* por persona es 1.73 y 2.75 respectivamente. Asumimos en el modelo un valor de 2.41 pupas por persona, y por lo tanto una población total de mosquitos de  $N_v = 2.41 \times 3725789 = 8979151.49 \approx 9000000$  (asumimos que la probabilidad de que estas pupas se conviertan en mosquitos adultos es 1), luego usando el hecho de que  $N_v(t) \rightarrow \frac{\Lambda}{\mu_v}$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , se sigue que  $\Lambda = 9000000$ .

Ahora, Scott [58] estima que la tasa de picadura (comidas/ciclo gonotrófico) de la hembra *Aedes aegypti* es 0.63 por día, esto es,  $\beta_v = 0.63 \times p$ , donde  $p$  ( $0 \leq p \leq 1$ ) denota la probabilidad de transmisión del dengue humano-vector. De manera que, para el parámetro  $\beta_v$  tenemos que  $\beta_v \in [0, 0.63](\times \text{día}^{-1}) = [0, 18.9](\times mes^{-1})$ . En este trabajo tomamos un valor fijo de  $\beta_v = 10/mes$ .

Recordemos que el periodo de incubación extrínseca del dengue oscila entre 8-12 días, es decir, si la función  $\alpha(t) = \alpha = \text{constante}$ , tenemos que  $\alpha \in \left[\frac{1}{12}, \frac{1}{8}\right](1/dias)$ . De manera que,  $\alpha \in \left[\frac{30}{12}, \frac{30}{8}\right](1/mes)$ . Por ende, para este trabajo la función  $\alpha(t)$  viene dada por

$$\alpha(t) = 3.125 \left( 1 + 0.2 \cdot \text{sen} \left( \frac{\pi}{6} t \right) \right), \quad (6.5)$$

donde  $\alpha_0 = 3.125$  se tomó como la media aritmética de los valores extremos usados para el parámetro  $\alpha$ ,  $\eta_1 = 0.2$ ,  $\omega_1 = \frac{\pi}{6}$  y  $\phi_1 = 0$  (ver Figura 6–9).

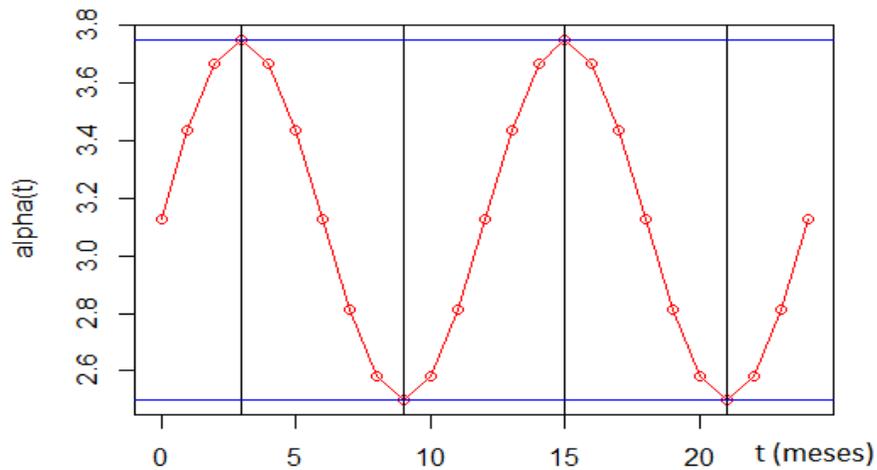


Figura 6–9: Gráfica de la función  $\alpha(t) = 3.125 + 0.625 \cdot \sin\left(\frac{\pi}{6}t\right)$ . Aquí  $t = 0$  corresponde al mes de abril.

El parámetro  $\omega_1$  es tomado proporcional a  $\frac{\pi}{6}$ , ya que estamos interesados en estudiar la dinámica de la enfermedad para periodos anuales (periodo de 12 meses en la función sinusoidal). Por su parte, en las condiciones iniciales se tomó  $I_h(0) = 22$  ya que 22 corresponde al número inicial de personas infectadas por dengue en los datos disponibles, mientras que se tomó  $R_h(0) = 0$  puesto que asumimos que al inicio de un brote epidémico no existen personas recuperadas por la enfermedad.

Para la población total de mosquitos se consideró que  $N_v \approx \frac{\Lambda}{\mu_v} = \frac{9000000}{1} = 9000000$  y se tomaron  $E_v(0) = 100$  y  $I_v(0) = 10$  como condiciones iniciales.

Resumimos las ideas expuestas anteriormente y la elección de las condiciones iniciales del modelo en las Tablas 6–9 y 6–10:

Parámetros fijos del modelo propuesto		
Parámetro	Valor numérico	Unidad
$\mu_h$	$\frac{1}{(12 \times 79)}$	$\frac{1}{mes}$
$\gamma$	$\frac{30}{6}$	$\frac{1}{mes}$
$\Lambda$	9000000	$\frac{mosquitos}{mes}$
$\mu_v$	1	$\frac{1}{mes}$
$\beta_v$	10	$\frac{1}{mes}$
$\alpha_0$	3.125	$\frac{1}{mes}$
$\eta_1$	0.2	N/A
$\omega_1$	$\frac{\pi}{6}$	N/A
$\phi_1$	0	N/A

N/A = No Aplica.

Tabla 6–9: Parámetros fijos usados en el modelo propuesto.

Condiciones iniciales en t = 0		
Variable	Valor numérico	Unidad
$S_h$	3725767	personas
$I_h$	22	personas
$R_h$	0	personas
$S_v$	8999890	mosquitos
$E_v$	100	mosquitos
$I_v$	10	mosquitos

Tabla 6–10: Condiciones iniciales del modelo propuesto en t=0.

#### 6.4 Simulaciones usando los datos de incidencia abril de 2011 - abril de 2013

En esta sección se exponen las estimaciones encontradas del vector  $\beta = (\beta_0, \eta, \omega, \phi)^T$  usando dos métodos de estimación (**OLS** y **GLS** respectivamente) y el *modelo estadístico* descrito en la Ecuación (4.5). Nuestro interés es calcular un vector de parámetros  $\hat{\beta} = (\hat{\beta}_0, \hat{\eta}, \hat{\omega}, \hat{\phi})^T$  y analizar la solución del modelo matemático epidemiológico con estacionalidad que mejor ajuste los datos de dengue *confirmados por laboratorio* disponibles. Consecuentemente, los cálculos y los errores estándar para cada parámetro estimado son evaluados teniendo en cuenta las implicaciones epidemiológicas. Por tanto, las ideas anteriores expuestas se efectuarán bajo el supuesto de dos casos:

1. Que los datos son una muestra aleatoria de un conjunto de datos (población) con *varianza constante*. Es decir, estimaremos el vector de parámetros de interés usando la metodología OLS cuando en el modelo estadístico  $\rho = 0$ .

2. Que los datos son una muestra aleatoria de un conjunto de datos (población) con *varianza no constante*. Es decir, estimaremos el vector de parámetros de interés usando la metodología GLS cuando en el modelo estadístico  $\rho = 1$ .

Estos supuestos, nos permitirán implementar la metodología de Estimación de Parámetros por Mínimos Cuadrados Generalizados (GLS) descrita en la Sección 4.2.2 y en las referencias [5, 6, 14].

Una primera solución (incidencia inicial) de modelo propuesto es dada usando las condiciones iniciales y parámetros descritos en las Tablas 6–9 y 6–10 (ver Figura 6–10).

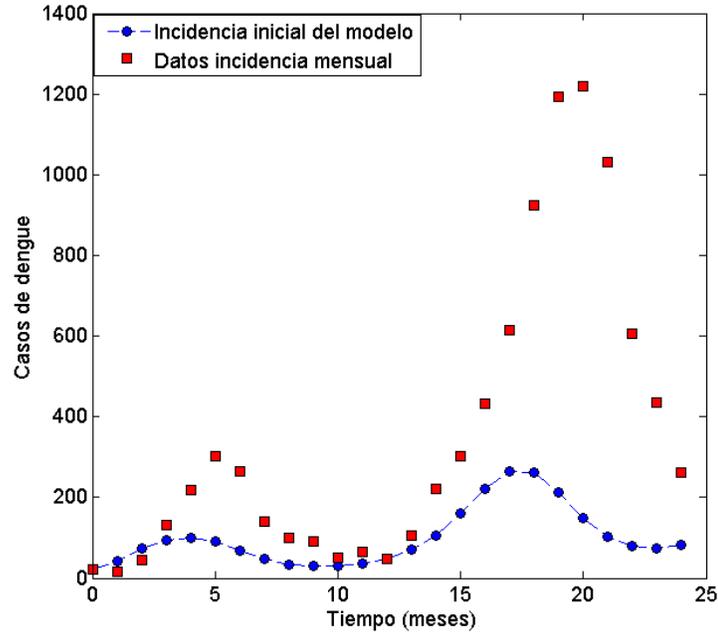


Figura 6–10: Datos e incidencia inicial del Modelo (5.1) con estacionalidad usando los valores mostrados en las Tablas 6–9 y 6–10 con  $\beta_{\text{inicial}} = (0.75, 0.5, 0.92 \times \frac{\pi}{6}, 3)$ .

#### 6.4.1 Caso 1: $\rho = 0$ (Datos con varianza constante)

En este caso, el modelo estadístico está dado por

$$Y_i = z(t_i; \beta_0) + \varepsilon_i \quad i = 1, \dots, n. \quad (6.6)$$

Luego, resolviendo numéricamente las ecuaciones normales de la Ecuación (4.9) encontramos el vector estimado  $\hat{\beta}_{OLS} = (0.79397, 0.54799, 0.45357, 2.142)^T$ . Entonces

la incidencia del modelo propuesto usando el vector  $\hat{\beta}_{OLS}$  y las condiciones iniciales descritas en las Tablas 6-9 y 6-10 está dada en la Figura 6-11.

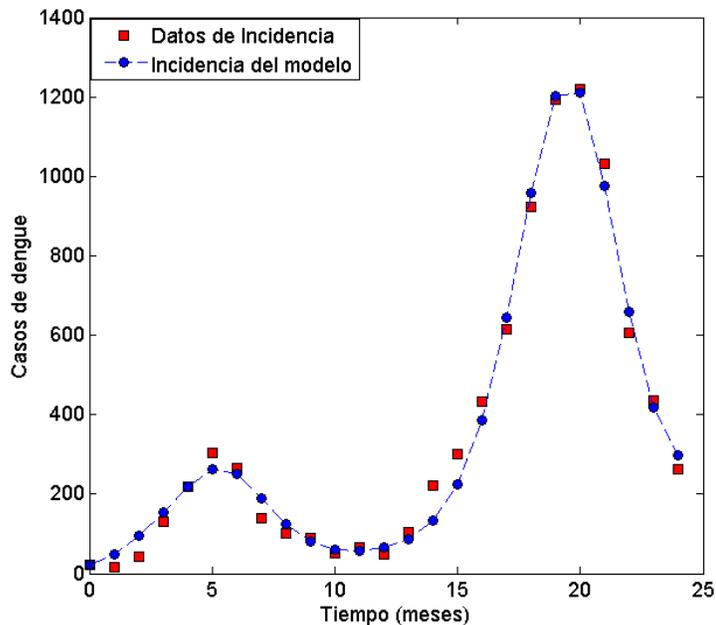


Figura 6-11: Incidencia del modelo con estacionalidad usando  $\hat{\beta}_{OLS}$  (metodología OLS, caso  $\rho = 0$ ).

Exploramos los gráficos de residuales en este caso, esto es,  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  vs.  $t_i$  y  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  vs.  $z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$ , los cuales se muestran en las Figuras 6-12 y 6-13.

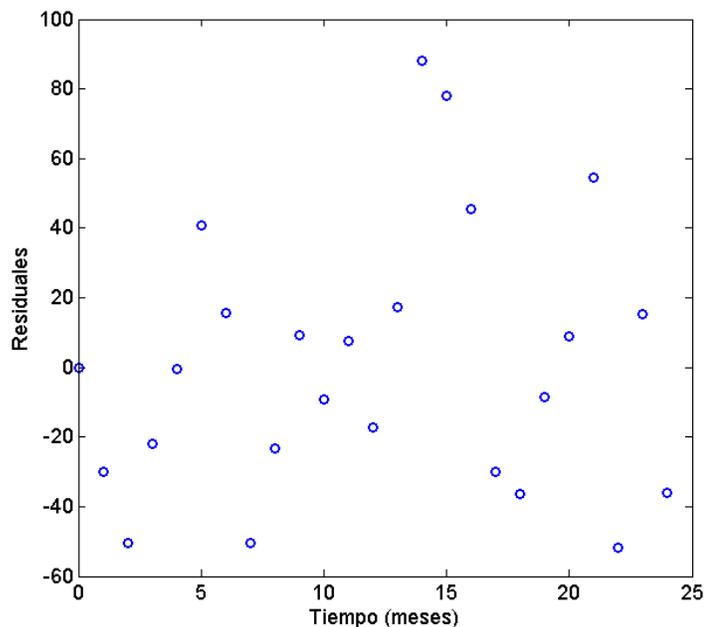


Figura 6-12: Gráfica  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  vs.  $t_i$  (Caso  $\rho = 0$ ).

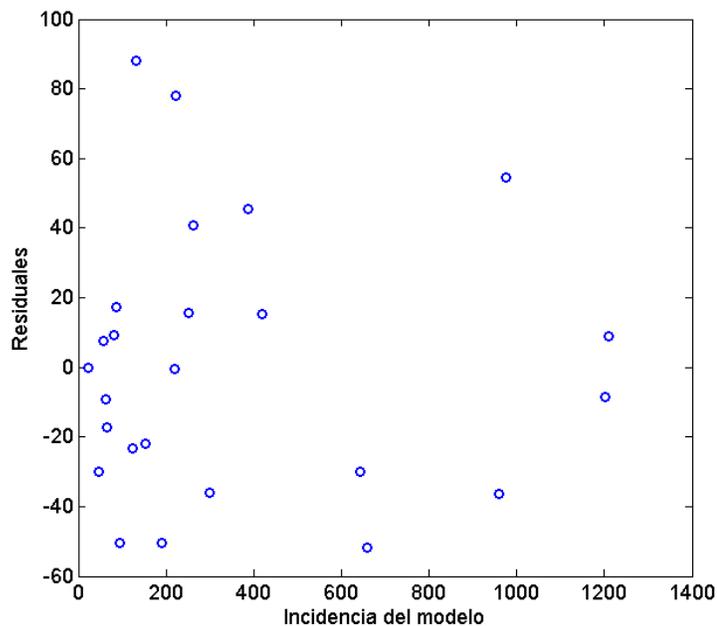


Figura 6–13: Gráfica  $r_i = y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  vs.  $z(t_i; \hat{\beta}_{OLS})$  (Caso  $\rho = 0$ ).

#### 6.4.2 Caso 2: $\rho = 1$ (Datos con varianza no constante)

En este caso, el modelo estadístico está dado por

$$Y_i = z(t_i; \beta_0)(1 + \varepsilon_i) \quad i = 1, \dots, n. \quad (6.7)$$

Luego, resolviendo numéricamente las ecuaciones normales de la Ecuación (4.9) encontramos el vector  $\hat{\beta}_{GLS} = (0.79957, 0.52614, 0.46263, 2.0967)^T$ . Entonces la solución del modelo propuesto usando el vector  $\hat{\beta}_{GLS}$  y las condiciones iniciales descritas en las Tablas 6–9 y 6–10 está dada en la Figura 6–14.

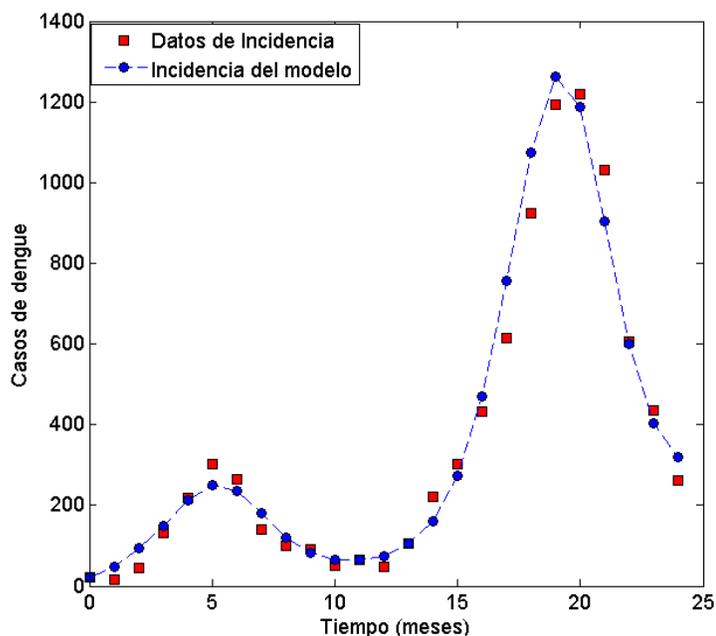


Figura 6-14: Incidencia del modelo con estacionalidad usando  $\hat{\beta}_{GLS}$  (metodología GLS, caso  $\rho = 1$ ).

Por otro lado, exploramos los gráficos de residuales en este caso, esto es,  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$

vs.  $t_i$  y  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$  vs.  $z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})$ , los cuales se muestran en las Figuras 6-15 y 6-16.

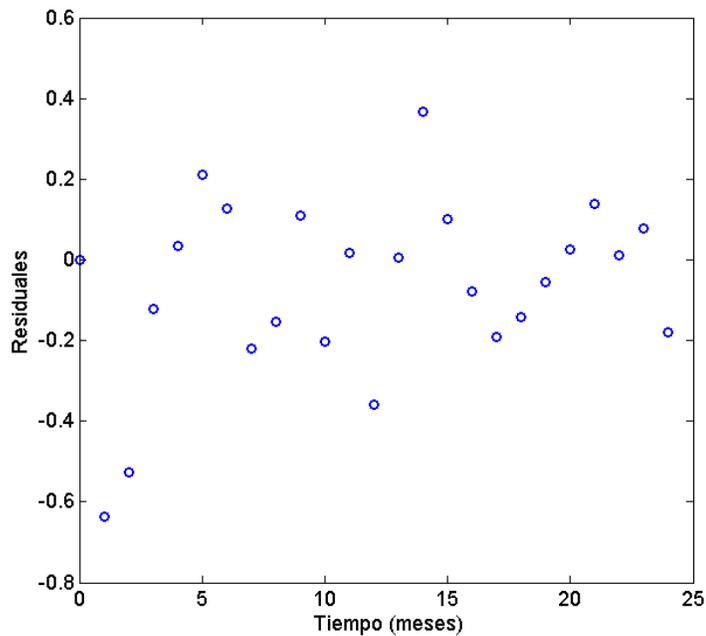


Figura 6-15: Gráfica  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$  vs.  $t_i$  (Caso  $\rho = 1$ ).

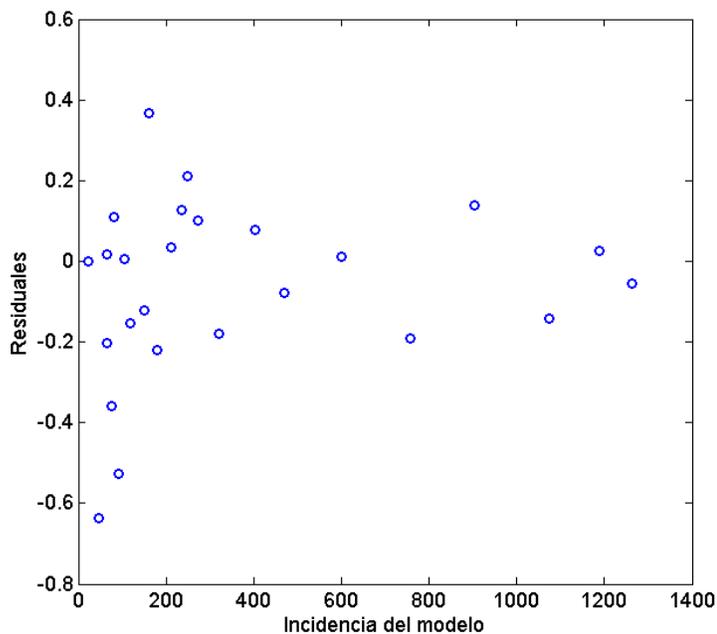


Figura 6-16: Gráfica  $r_i = \frac{y_i - z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}{z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})}$  vs.  $z(t_i; \hat{\beta}_{GLS})$  (Caso  $\rho = 1$ ).

### 6.4.3 Cálculo del error estándar

El error estándar de las componentes de los vectores estimados  $\hat{\beta}_{OLS}$  y  $\hat{\beta}_{GLS}$  se definen en la Ecuación (4.18). En las Tablas 6-11 y 6-12 se muestran los cálculos respectivos.

Parámetros	$\beta_{inicial}$	$\hat{\beta}_{OLS}$	$SE(\hat{\beta}_{OLS})$
$\beta_0$	0.75	0.79397	0.0039
$\eta$	0.50	0.54799	0.0208
$\omega$	$0.92 \times \frac{\pi}{6}$	0.45357	0.0059
$\phi$	3	2.142	0.2723
$L(\hat{\beta}_{OLS}) = 3.5156 \times 10^4$		Media del error=0.6107	

Tabla 6-11: Cálculo del error estándar usando la metodología **OLS**.

Parámetros	$\beta_{inicial}$	$\hat{\beta}_{GLS}$	$SE(\hat{\beta}_{GLS})$
$\beta_0$	0.75	0.79957	0.0067
$\eta$	0.50	0.52614	0.0331
$\omega$	$0.92 \times \frac{\pi}{6}$	0.46263	0.0083
$\phi$	3	2.0967	0.2763
$L(\hat{\beta}_{GLS}) = 1.2829$		Media del error=-0.0655	

Tabla 6–12: Cálculo de error estándar usando la metodología **GLS**.

#### 6.4.4 Funciones tasa de contacto efectiva vector-humano estimadas

Las funciones tasa de contacto efectiva vector-humano estimadas con la metodología OLS y la metodología GLS son mostradas en las Figuras 6–17 y 6–18 respectivamente.

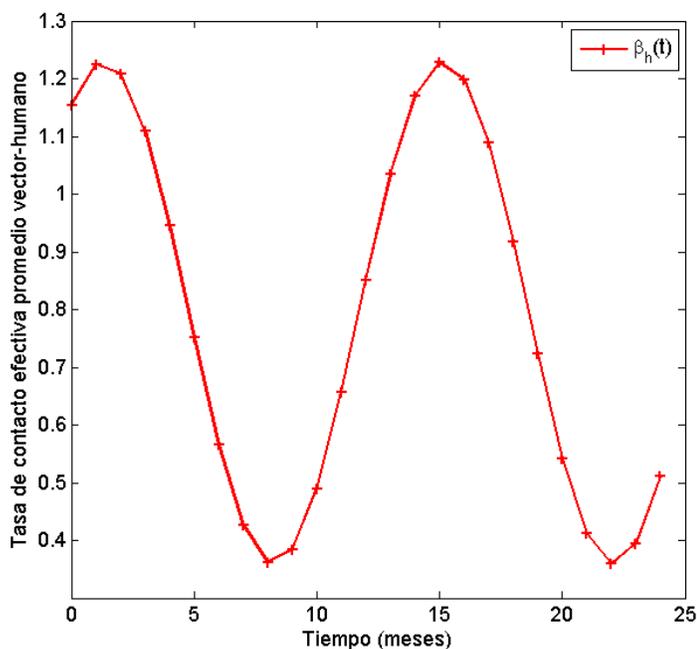


Figura 6–17: Gráfica de la función  $\beta_h(t) = 0.79397(1 + 0.54799\text{sen}[0.45357(t + 2.142)])$  usando la metodología **OLS**.

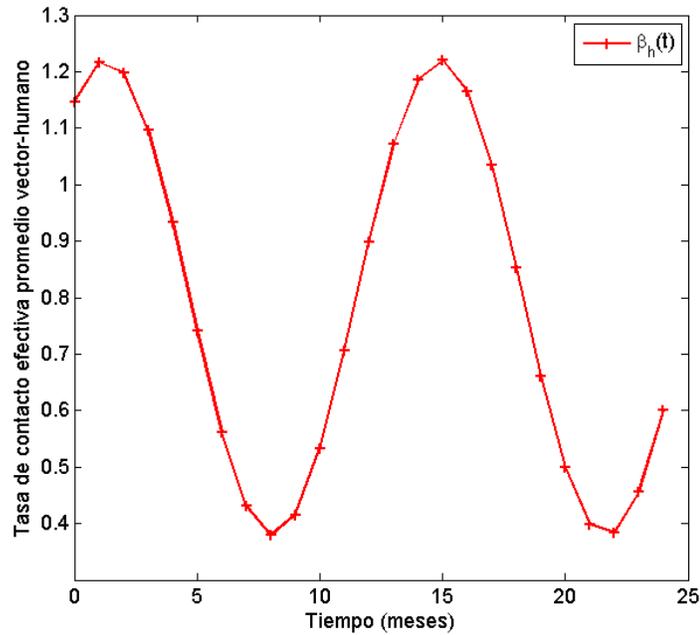


Figura 6–18: Gráfica de la función  $\beta_h(t) = 0.79957(1 + 0.52614\text{sen}[0.46263(t + 2.0967)])$  usando la metodología **GLS**.

#### 6.4.5 Comentarios

El conjunto de datos utilizado en este trabajo de tesis corresponden a incidencia mensual de casos de dengue confirmados por laboratorio, es decir, en el modelo matemático epidemiológico propuesto, la progresión de la clase  $S_h$  a la clase  $I_h$ . Por ende, entre los parámetros que pueden ser directamente medibles para nuestro trabajo con la metodología de problemas inversos están los asociados a esa progresión. En nuestro modelo, los parámetros de interés están en la función tasa de contacto efectiva vector-humano

$$\beta_h(t) = \beta_0 \cdot (1 + \eta \cdot \text{sen}(\omega(t + \phi))),$$

donde el vector de parámetros estimado es  $\hat{\beta} = (\hat{\beta}_0, \hat{\eta}, \hat{\omega}, \hat{\phi})^T$ .

Para resumir, los resultados encontrados son usando los datos de dengue (incidencia mensual) confirmados por laboratorio del periodo abril 2011 hasta abril 2013 y hemos implementado dos metodologías de estimación para el vector de parámetros de interés, es decir, la metodología OLS y la metodología GLS. Por lo tanto, el análisis

de los resultados con las metodologías de estimación OLS y GLS nos ayudarán a inferir el tipo de varianza que caracterizan a los datos disponibles de la enfermedad del dengue en Puerto Rico para periodo de tiempo anteriormente expuesto.

La Figura 6–11 muestra el ajuste que tiene incidencia del modelo epidemiológico propuesto sobre los datos disponibles usando el vector estimado  $\hat{\beta}_{OLS} = (0.79397, 0.54799, 0.45357, 2.142)^T$  a través de la metodología OLS, mientras que la Figura 6–14 muestra el ajuste de la incidencia del modelo usando el vector  $\hat{\beta}_{GLS} = (0.79957, 0.52614, 0.46263, 2.0967)^T$  estimado con la metodología GLS. Notamos que la medición en cada componente de los vectores  $\hat{\beta}_{OLS}$  y  $\hat{\beta}_{GLS}$  son comparables ya que se encuentran cercanas una de la otra. Sin embargo, la curva de incidencia del modelo usando la metodología OLS captura mejor la dinámica de los datos disponibles, comparado con la curva de incidencia del modelo usando la metodología GLS, especialmente del tiempo  $t = 17$  hasta el tiempo  $t = 21$  de acuerdo con el número de infectados por la enfermedad.

El error estándar (usando la metodología OLS o la metodología GLS) mide cuan fiables son las estimaciones del vector de parámetros de interés. Pero, de acuerdo con lo expuesto en la Sección 4.5, no es una medida suficiente para validar los supuestos que se asumen en el Modelo Estadístico (4.5) según sea el caso  $\rho = 0$  o  $\rho = 1$ . En nuestro caso, el error estándar de las estimaciones usando las metodologías OLS y GLS se muestran en las Tablas 6–11 y 6–12, respectivamente. Observamos que los resultados indican fiabilidad de las estimaciones encontradas puesto que en ambos casos el error estándar es pequeño en cada componente del vector de parámetros estimado. Por lo tanto, el siguiente paso es analizar los gráficos de residuales para verificar la validez de los supuestos que han sido asumidos con antelación en el modelo estadístico de acuerdo a la implementación de una u otra metodología de estimación.

Los gráficos de residuales usando la metodología OLS son mostrados en las Figuras 6–12 y 6–13 para los Residuales vs. Tiempo y Residuales vs. Incidencia del modelo respectivamente. Observamos que tanto la Figura 6–12 como la Figura 6–13 muestran una dinámica aleatoria o ningún patrón discernible, indicando que el uso de la metodología OLS aplicada a los datos de dengue confirmados por laboratorio responde apropiadamente a la hipótesis de que los datos disponibles provienen de una población con varianza constante.

Por otro lado, los gráficos de residuales usando GLS dados en la Figuras 6–15 y 6–16 tienen una dinámica menos aleatoria, especialmente la Figura 6–16 la cual muestra una tendencia (un patrón) a medida que aumenta la incidencia del modelo. De manera que, bajo estos resultados gráficos la metodología GLS no responde con fiabilidad a la hipótesis de que los datos de dengue confirmados por laboratorio provienen de la una población con varianza no constante.

De acuerdo a las ideas expuestas anteriormente, asumimos que los datos de dengue (incidencia mensual) confirmados por laboratorio desde abril 2011 hasta abril 2013 provienen de una población con varianza constante y por tanto solo hacemos inferencias estadísticas del vector de parámetros estimado  $\hat{\beta}_{OLS} = (0.79397, 0.54799, 0.45357, 2.142)^T$ . Para ello, usamos la Ecuación (4.19) que calcula intervalos del 95% de confianza para cada una de las componentes del vector de parámetros estimado. Los resultados se muestran en la Tabla 6–13 a continuación.

Parámetro	$\beta_{inicial}$	$\hat{\beta}_{OLS}$	$SE(\hat{\beta}_{OLS})$	Intervalo del 95% de confianza
$\beta_0$	0.75	0.79397	0.0039	(0.78575, 0.80218)
$\eta$	0.50	0.54799	0.0208	(0.50476, 0.59121)
$\omega$	$0.92 \times \frac{\pi}{6}$	0.45357	0.0059	(0.44124, 0.46590)
$\phi$	3	2.142	0.2723	(1.5757, 2.7083)

Tabla 6–13: Intervalos del 95% de confianza para los parámetros estimados del modelo usando la metodología **OLS**.

Recordamos que, el interés de este trabajo es estimar los parámetros epidemiológicos *tasa de contacto efectiva promedio vector-humano* ( $\beta_0$ ) y *el grado de la estacionalidad de esa tasa* ( $\eta$ ) capturada en el modelo propuesto en la progresión hacia el compartimiento de humanos infectados a través de la función tasa de contacto efectiva vector-humano dada por  $\beta_h(t) = \beta_0 \cdot (1 + \eta \cdot \text{sen}(\omega(t + \phi)))$ . A nuestro conocimiento, no existen trabajos científicos que estimen los parámetros epidemiológicos de este trabajo bajo dinámica estacionalidad (asociada a funciones de transmisión) para enfermedades de vectores utilizando un problema inverso. En particular, no se encontraron estudios que utilicen los datos de dengue (incidencia mensual) confirmados por laboratorio para la isla de Puerto Rico y en el periodo de tiempo comprendido en este trabajo de investigación.

Por lo tanto, del vector estimado  $\hat{\beta}_{OLS}$  tenemos que  $\hat{\beta}_0 = 0.79397$  y  $\hat{\eta} = 0.54799$ , los cuales tienen la siguiente interpretación epidemiológica:

*La tasa de contacto efectiva promedio vector-humano del virus del dengue en Puerto Rico para el periodo abril 2011 hasta abril 2013 fue de 0.79397/mes con un cambio estacional (amplitud) de 0.54799. Además, tenemos un 95% de confianza de que la tasa de contacto efectiva promedio ( $\beta_0$ ) para el virus del dengue en Puerto Rico estuvo entre 0.78575/mes y 0.80218/mes en el periodo de tiempo abril 2011 hasta abril 2013 y un 95% de confianza de que el cambio estacional (amplitud) de esa tasa ( $\eta$ ) oscilaba entre 0.50476 y 0.59121 en ese periodo de tiempo.*

Por último, mostramos la solución del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado  $\hat{\beta}_{OLS}$  junto con las condiciones iniciales de la Tabla 6–10 y los parámetros de la Tabla 6–9.

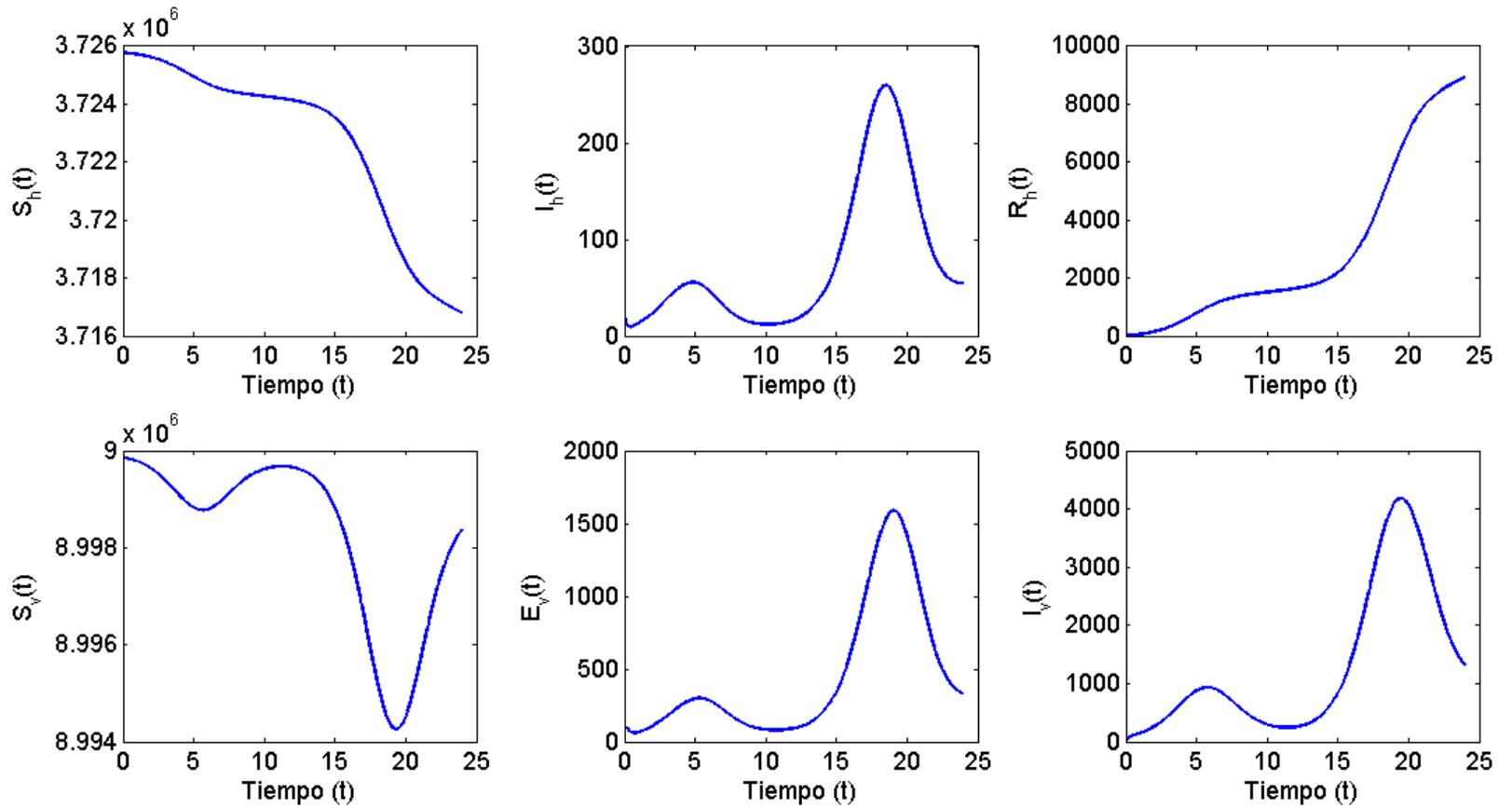


Figura 6–19: Solución del Modelo (5.1) usando el vector de parámetros estimado  $\hat{\beta}_{OLS}$  junto con las condiciones iniciales de la Tabla 6–10 y los parámetros de la Tabla 6–9.

## CAPÍTULO 7

### CONCLUSIONES Y TRABAJOS FUTUROS

En el estudio de modelos matemáticos para enfermedades infecciosas es de vital importancia tener valores numéricos de los parámetros propuestos en el modelo para determinar por ejemplo, medidas de control efectivas. Sin embargo, en la práctica existen parámetros epidemiológicos que no son directamente medibles. Entre estos, se encuentran la tasa de transmisión de la enfermedad.

En este trabajo de investigación se formuló un modelo matemático con estacionalidad para estimar parámetros epidemiológicos asociados a la enfermedad infecciosa del dengue utilizando datos de incidencia en Puerto Rico para el periodo comprendido entre abril 2011 hasta abril 2013. En el esquema de estimación se empleó la teoría de problemas inversos, en particular el método de mínimos cuadrados para obtener la estimación de los parámetros de interés (tasa de contacto efectiva promedio vector-humano ( $\beta_0$ ) y la amplitud de la estacionalidad ( $\eta$ ) de esa tasa) y se analizaron los supuestos estadísticos (varianza constante vs. varianza no-constante de los datos) mediante los gráficos de residuales.

En el análisis del modelo sin estacionalidad calculamos el número reproductivo básico ( $\mathcal{R}_0$ ) y establecimos los equilibrios libre de infección y endémico. Se encontró que el equilibrio libre de infección será asintóticamente estable localmente siempre que  $\mathcal{R}_0$  sea menor que uno, mientras que el equilibrio endémico será asintóticamente estable globalmente para valores de  $\mathcal{R}_0$  mayores que la unidad.

La curva (ver Figura 6–11) que captura la dinámica de los datos de dengue disponibles fue encontrada a través de la metodología de estimación de mínimos cuadrados ordinarios (OLS). Por lo tanto, los datos de dengue (incidencia mensual) confirmados por laboratorio estudiados en este trabajo (abril 2011 hasta abril 2013), son una muestra aleatoria que proviene de una población con varianza constante. Por otro lado, la tasa de contacto efectiva promedio vector-humano  $\beta_0$  estimada para el periodo de tiempo abril 2011 hasta abril 2013 fue de  $0.79397/mes$  con un 95% de confianza de que se encontraba entre  $0.78575/mes$  y  $0.80218/mes$ , mientras que el cambio estacional (amplitud)  $\eta$  de esa tasa fue de  $0.54799$ , con un 95% de confianza de que oscilaba entre  $0.50476$  y  $0.59121$  en ese periodo de tiempo. Es decir, de acuerdo a lo expuesto en nuestro trabajo la función tasa de contacto efectiva vector-humano para la enfermedad infecciosa de dengue es

$$\beta_h(t) = 0.79397(1 + 0.54799\text{sen}[0.45357(t + 2.142)]).$$

Como trabajo futuro se podrían extender los datos de dengue (incidencia mensual) disponibles para Puerto Rico en donde se expongan consecutivamente tres o más brotes epidémicos e implementar las metodologías de estimación de parámetros para inferir los valores de  $\beta_0$  y  $\eta$ . Por otro lado, se podría añadir otras clases epidemiológicas en el modelo propuesto en este trabajo, por ejemplo, incluir en la población de humanos la clase epidemiológica de latentes por el virus o la clase epidemiológica de dengue hemorrágico para estudiar el impacto de esa forma de dengue en la isla.

# APÉNDICES

# APÉNDICE A

## CÁLCULO DEL EQUILIBRIO ENDÉMICO

### Cálculo del equilibrio endémico

Para calcular las componentes del equilibrio endémico, usaremos las ecuaciones del Modelo (5.5) descrito en la Sección 5.2. Entonces, de la Ecuación (5.10) tenemos

$$E_v = \frac{\mu_v}{\alpha} I_v. \quad (\text{A.1})$$

Reemplazando (A.1) en la Ecuación (5.9) se sigue

$$\begin{aligned} \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} - (\alpha + \mu_v) \frac{\mu_v}{\alpha} I_v &= 0, \\ \beta_v S_v \frac{I_h}{N_h} &= (\alpha + \mu_v) \frac{\mu_v}{\alpha} I_v, \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

y reemplazando (A.2) en la Ecuación (5.8) tenemos

$$\begin{aligned} \Lambda - (\alpha + \mu_v) \frac{\mu_v}{\alpha} I_v - \mu_v S_v &= 0, \\ \frac{\Lambda}{\mu_v} - \frac{(\alpha + \mu_v)}{\alpha} I_v &= S_v, \\ \frac{\Lambda}{\mu_v} - \left(1 + \frac{\mu_v}{\alpha}\right) I_v &= S_v. \end{aligned} \quad (\text{A.3})$$

Ahora, de la Ecuación (5.6) se tiene que

$$\begin{aligned} (\mu_h N_h - \mu_h S_h) N_v &= \beta_h S_h I_v, \\ (\mu_h N_h - \mu_h S_h) (S_v + E_v + I_v) &= \beta_h S_h I_v, \\ (\mu_h N_h - \mu_h S_h) \left[ \frac{\Lambda}{\mu_v} - \left(1 + \frac{\mu_v}{\alpha}\right) I_v + \frac{\mu_v}{\alpha} I_v + I_v \right] &= \beta_h S_h I_v, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
(\mu_h N_h - \mu_h S_h) \frac{\Lambda}{\mu_v} &= \beta_h S_h I_v, \\
\frac{\mu_h N_h \Lambda}{\mu_v} &= \beta_h S_h I_v + \frac{\mu_h S_h \Lambda}{\mu_v}, \\
\frac{\mu_h N_h \Lambda}{\mu_v} &= \frac{\mu_h \Lambda}{\mu_v} S_h \left( \frac{\beta_h \mu_v}{\mu_h \Lambda} I_v + 1 \right), \\
\frac{N_h}{\left( \frac{\beta_h \mu_v}{\mu_h \Lambda} I_v + 1 \right)} &= S_h.
\end{aligned} \tag{A.4}$$

Por otro lado, de la Ecuación (5.7) se tiene que

$$\begin{aligned}
\beta_h S_h I_v &= (\mu_h + \gamma) I_h N_v, \\
\beta_h S_h I_v &= (\mu_h + \gamma) I_h (S_v + E_v + I_v), \\
\beta_h S_h I_v &= (\mu_h + \gamma) I_h \frac{\Lambda}{\mu_v}, \\
\frac{\beta_h \mu_v S_h I_v}{\Lambda(\mu_h + \gamma)} &= I_h, \\
\frac{\beta_h \mu_v}{\Lambda(\mu_h + \gamma)} \frac{N_h}{\left( \frac{\beta_h \mu_v}{\mu_h \Lambda} I_v + 1 \right)} I_v &= I_h, \\
\frac{\beta_h \mu_v}{(\mu_h + \gamma)} \frac{N_h}{\left( \frac{\beta_h \mu_v}{\mu_h} I_v + \Lambda \right)} I_v &= I_h.
\end{aligned} \tag{A.5}$$

En este punto es difícil hacer los cálculos debido al gran número de parámetros que se deben manipular; por ello se hace uso de software *Mathematica 8* para resolver nuestro sistema ecuaciones completamente. Ahora, debido a que todas las variables las hemos expresado en función de la solución de  $I_v$  a continuación solo mostramos la salida de *Mathematica 8* para  $I_v$ . En efecto:

Sea  $\Omega = \mu_v(\mu_h + \gamma)(\alpha + \mu_v)$ . Entonces,

$$\begin{aligned}
I_v &= \frac{\alpha \Lambda \mu_h [\alpha \beta_h \beta_v - \Omega]}{\mu_v(\alpha + \mu_v) [\alpha \beta_v \beta_h \mu_h + \alpha \beta_h \mu_v (\mu_h + \gamma) + \alpha \mu_h \mu_v (\mu_h + \gamma) + \mu_h \mu_v^2 (\mu_h + \gamma) - \mu_h \Omega]}, \\
&= \frac{\alpha \Lambda \mu_h \Omega \left[ \frac{\alpha \beta_h \beta_v}{\Omega} - 1 \right]}{\mu_v(\alpha + \mu_v) \mu_h \Omega \left[ \frac{\alpha \beta_h \beta_v \mu_h}{\mu_h \Omega} + \frac{\alpha \beta_h \mu_v (\mu_h + \gamma)}{\mu_h \Omega} + \frac{\alpha \mu_h \mu_v (\mu_h + \gamma)}{\mu_h \Omega} + \frac{\mu_h \mu_v^2 (\mu_h + \gamma)}{\mu_h \Omega} - 1 \right]},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\alpha\Lambda\left[\frac{\alpha\beta_h\beta_v}{\mu_v(\mu_h+\gamma)(\alpha+\mu_v)}-1\right]}{\mu_v(\alpha+\mu_v)\left[\frac{\alpha\beta_h\beta_v}{\mu_v(\mu_h+\gamma)(\alpha+\mu_v)}+\frac{\alpha\beta_h}{\mu_h(\alpha+\mu_v)}+\frac{\alpha}{(\alpha+\mu_v)}+\frac{\mu_v}{(\alpha+\mu_v)}-1\right]}, \\
&= \frac{\alpha\Lambda[\mathcal{R}_0^2-1]}{\mu_v(\alpha+\mu_v)\left[\mathcal{R}_0^2+\frac{\alpha\beta_h}{\mu_h(\alpha+\mu_v)}\right]}.
\end{aligned}$$

Por tanto,

$$I_v = \frac{\alpha\Lambda[\mathcal{R}_0^2-1]}{\mu_v(\alpha+\mu_v)\left[\mathcal{R}_0^2+\frac{\beta_h}{\mu_h(1+\frac{\mu_v}{\alpha})}\right]}. \quad (\text{A.6})$$

Nota: Recordemos que aquí  $\mathcal{R}_0$  representa el *número reproductivo básico*.

De manera que, reemplazando la Ecuación (A.6) en las Ecuaciones (A.1),(A.3),(A.4) y (A.5) tenemos las componentes del equilibrio endémico, es decir:

$$E_v = \frac{\mu_v}{\alpha}I_v = \frac{\Lambda[\mathcal{R}_0^2-1]}{(\alpha+\mu_v)\left[\mathcal{R}_0^2+\frac{\beta_h}{\mu_h(1+\frac{\mu_v}{\alpha})}\right]}; \quad (\text{A.7})$$

$$\begin{aligned}
S_v &= \frac{\Lambda}{\mu_v} - \left(1 + \frac{\mu_v}{\alpha}\right)I_v, \\
&= \frac{\Lambda}{\mu_v} - \left(1 + \frac{\mu_v}{\alpha}\right)\frac{\alpha\Lambda[\mathcal{R}_0^2-1]}{\mu_v(\alpha+\mu_v)\left[\mathcal{R}_0^2+\frac{\beta_h}{\mu_h(1+\frac{\mu_v}{\alpha})}\right]}, \\
&= \frac{\Lambda}{\mu_v}\left[1 - \frac{(\mathcal{R}_0^2-1)}{\left(\mathcal{R}_0^2+\frac{\beta_h}{\mu_h(1+\frac{\mu_v}{\alpha})}\right)}\right];
\end{aligned}$$

esto es,

$$S_v = \frac{\Lambda}{\mu_v}\left[\frac{\frac{\beta_h}{\mu_h(1+\frac{\mu_v}{\alpha})}+1}{\mathcal{R}_0^2+\frac{\beta_h}{\mu_h(1+\frac{\mu_v}{\alpha})}}\right]. \quad (\text{A.8})$$

Los cálculos para hallar las componentes  $I_h$  y  $S_h$  son análogos a los anteriormente expuestos, recordando que el equilibrio endémico existe siempre que  $\mathcal{R}_0 > 1$ .

# APÉNDICE B

## OPERADOR DE LA MATRIZ DE LA SIGUIENTE GENERACIÓN

### Operador de la matriz de la siguiente generación

Orientados en las guías [28, 62], resumimos las hipótesis y los resultados que soportan la construcción el operador de la matriz de la siguiente generación para un modelo epidemiológico en general.

En primer lugar, se asume un modelo de ecuaciones diferenciales con  $n$  compartimentos de los cuales  $m$  se encuentran en la categoría de infecciosos. A continuación, definimos un vector  $\bar{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)^t \in \mathbb{R}^n$  en donde cada componente  $x_i$  con  $i = 1, 2, \dots, n$  denota el número o la proporción de individuos en el compartimento  $i$ ; además estas componentes son *ordenadas* de tal manera que las  $m$  primeras correspondan a los compartimentos con individuos infectados y las  $n - m$  restantes correspondan a los compartimentos con individuos no infectados. Sea  $\mathcal{F}_i(\bar{x})$  la tasa de aparición de los *nuevos casos de infección* en el compartimento  $i$  y sea  $\mathcal{V}_i(\bar{x}) = \mathcal{V}_i^-(\bar{x}) - \mathcal{V}_i^+(\bar{x})$ , donde  $\mathcal{V}_i^+(\bar{x})$  es la tasa de transferencia de individuos que *entran* al compartimento  $i$  por cualquier medio y  $\mathcal{V}_i^-(\bar{x})$  es la tasa de transferencia de los individuos que *salen* del compartimento  $i$ . Por lo tanto, cada componente en el Modelo (5.5) puede escribirse como

$$\dot{x}_i = \mathcal{F}_i(\bar{x}) - \mathcal{V}_i(\bar{x}) \quad \text{con } i = 1, 2, \dots, n \quad (\text{B.1})$$

lo cual denota la razón de cambio en la componente  $x_i$ . Obsérvese que  $\mathcal{F}_i$  incluye solamente la nuevas infecciones dentro del modelo y no la transferencia de individuos

infecciosos de un compartimento infectados a otro. Ahora, las funciones anteriormente expuestas deben satisfacer las siguientes hipótesis [62]:

- (A1) Cada función representa la transferencia de individuos, por lo tanto son no negativas. Es decir, si  $\bar{x} \geq 0$ , entonces  $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+, \mathcal{V}_i^- \geq 0$  para  $i = 1, 2, \dots, n$ .
- (A2) Si el compartimento está vacío, no hay transferencia de individuos fuera del compartimento. Es decir, si  $x_i = 0$ , entonces  $\mathcal{V}_i^- = 0$ .
- (A3) La incidencia de infección para los compartimentos no infectados es cero. Es decir,  $\mathcal{F}_i = 0$  si  $i > m$ .
- (A4) Si la población está libre de enfermedad permanecerá libre de enfermedad, esto es, no hay inmigración de infectados. Por lo tanto, si  $\bar{x} \in X_s$ ,<sup>1</sup> entonces  $\mathcal{F}_i(\bar{x}) = 0$  y  $\mathcal{V}_i^+(\bar{x}) = 0$ , para  $i = 1, 2, \dots, m$ .
- (A5) Si  $\mathcal{F}(\bar{x})$  es el conjunto cero, entonces todos los valores propios de  $Df(x_0)$  tienen parte real negativa. Aquí  $Df(x_0)$  es la matriz de derivadas  $[\partial f_i / \partial x_j]$  evaluada en el equilibrio libre de infección. Luego, estos supuestos conducen al siguiente resultado [62],

**Lema B.1.** *Si  $x_0$  es un equilibrio libre de infección de Sistema (B.1) y  $f_i(\bar{x})$  satisface las hipótesis (A1)-(A5), entonces las matrices de derivadas  $D\mathcal{F}(x_0)$  y  $D\mathcal{V}(x_0)$  son particionadas como*

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad D\mathcal{V}(x_0) = \begin{bmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{bmatrix} \quad (\text{B.2})$$

donde  $F$  y  $V$  son matrices  $m \times m$  definidas por

$$F = \left[ \frac{\partial \mathcal{F}_i(x_0)}{\partial x_j} \right] \quad y \quad V = \left[ \frac{\partial \mathcal{V}_i(x_0)}{\partial x_j} \right] \quad (\text{B.3})$$

---

<sup>1</sup> Aquí  $X_s$  denota el conjunto de todos los compartimentos libres de enfermedad, es decir,  $X_s = \{\bar{x} \geq 0 | x_i = 0, i = 1, 2, \dots, m\}$ .

con  $1 \leq i, j \leq m$ . Además,  $F$  es no negativa,  $V$  es una  $M$ -matrix no singular y todos los valores propios de  $J_A$  tienen parte real positiva.

Así,  $FV^{-1}$  es llamada la *matriz de la siguiente generación* para el modelo. Luego, para interpretar las entradas de la matriz  $FV^{-1}$  y desarrollar una definición significativa  $\mathcal{R}_0$  considere que un individuo infectado se introduce en el compartimento  $k$  de una población susceptible. Entonces, la entrada  $(j, k)$  de  $V^{-1}$  es el tiempo promedio que un individuo permanece en el compartimento  $j$  durante su tiempo de vida, asumiendo que la población permanece cerca del equilibrio libre de infección. La entrada  $(i, j)$  de  $F$  es la tasa en que individuos infectados en el compartimento  $j$  producen nuevas infecciones en el compartimento  $i$  y por último, la entrada  $(i, k)$  de  $FV^{-1}$  es el número promedio de nuevas infecciones en el compartimento  $i$  producidas por un individuo originalmente introducido en el compartimento  $k$ . Por lo tanto, de [15, 16, 62] se sigue que

$$\mathcal{R}_0 = \rho(FV^{-1}), \tag{B.4}$$

donde  $\rho(FV^{-1})$  denota el valor espectral (valor propio dominante) de la matriz  $FV^{-1}$ .

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Aguiar, M., Ballesteros, S., Kooi, B. W., and Stollenwerk, N. (2011). The role of seasonality and import in a minimalistic multi-strain dengue model capturing differences between primary and secondary infections: Complex dynamics and its implications for data analysis. *Journal of Theoretical Biology*, **289**:181–196.
- [2] Allen, L. (2006). *Introduction to Mathematical Biology*. Pearson Education, ISBN-13: 9780130352163.
- [3] Andraud, M., Hens, N., and Beutels, P. (2013). A simple periodic-forced model for dengue fitted to incidence data in Singapore. *Mathematical Biosciences*, **244**:22–28.
- [4] Bacaër, N. (2011). *A Short History of Mathematical Population Dynamics*. Springer-Verlag. ISBN 978-0-85729-114-1. New York.
- [5] Banks, H. T., Davidian, M., Samuels, J. R., and Sutton, K. L. (2008). An inverse problem statistical methodology summary. Technical report, Center for Quantitative Sciences in Biomedicine North Carolina State University Raleigh, NC 27695-8205, USA.
- [6] Banks, H. T. and Tran, H. T. (2009). *Mathematical and Experimental Modeling of Physical and Biological Processes*. Chapman & Hall (CRC Press).
- [7] Barrera, R. (2010). Dinámica del dengue y *Aedes aegypti* en Puerto Rico. *Rev Biomed*, **21**:179–195.
- [8] Basáñez, M. and Rodríguez, D. (2004). Dinámica de transmisión y modelos matemáticos de enfermedades transmitidas por vectores. *Entomotropica, Sociedad Venezolana de Entomología.*, **19**(3):113–134.

- [9] Brauer, F. and Castillo-Chavez., C. (2010). *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, Second Edition*. Text in Applied Mathematics 40, Springer-Verlag. ISBN 978-1-4614-1685-2. New York.
- [10] Brauer, F. and Castillo-Chavez., C. (2013). *Mathematical Models for Communicable Diseases*. The Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM).
- [11] Castillo-Chávez, C. and Thieme, H. R. (1995). Asymptotically autonomous epidemic models. *In Mathematical Population Dynamics: Analysis of Heterogeneity, Vol 1, Theory of Epidemics, (eds. O. Arino, D. Axelrod, M. Kimmel, and M. Langlais), Wuerz*, pages 33–50.
- [12] Cintrón-Arias, A., Castillo-Chávez, C., Bettencourt, L. M., Lloyd, A. L., and Banks, H. T. (2009). The estimation of the effective reproductive number from disease outbreak data. *Mathematical Biosciences and Engineering*, Volume **6**(Number **2**):261–282.
- [13] Coutinho, F., Burattini, M., Lopez, L., and Massad, E. (2006). Threshold conditions for a nonautonomous epidemic system describing the population dynamics of dengue. *Bulletin Math Biology no. 8*, **68**:2263–2282.
- [14] Davidian, M. and Giltinan, D. M. (1995). *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. Chapman & Hall.
- [15] Diekmann, O., Heesterbeek, J., and Metz, J. (1990). On the definition and the computation of the basic reproduction ratio  $\mathcal{R}_0$  in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *J Math Biol*, **28**(4):365–382.
- [16] Diekmann, O. and Heesterbeek, J. A. P. (2000). *Mathematical epidemiology of infectious diseases: model building, analysis and interpretation*. Wiley series in mathematical and computational biology, ISBN 0 471 98682 9, New York USA.
- [17] Durbin, A. P. and Whitehead, S. S. (2010). Dengue vaccine candidates in development. *A.L. Rothman (ed.), Dengue virus, Current Topics in Microbiology and Immunology. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.*, pages 129–143.

- [18] Esteva, L. and Vargas, C. (1998). Analysis of a dengue disease transmission model. *Mathematical Biosciences*, **150**:131–151.
- [19] Esteva, L. and Vargas, C. (1999). A model for dengue disease with variable human population. *Mathematical Biology, Springer-Verlag*, **38**:220–240.
- [20] Feng, Z. and Velazco-Hernandez, J. (1997). Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever. *Math Biol*, **35**:523–544.
- [21] Focks, D. A., Brenner, R. J., Hayes, J., and Daniels, E. (2000). Transmission thresholds for dengue in terms of *Aedes aegypti* pupae per person with discussion of their utility in source reduction efforts. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, **62**(1):11–18.
- [22] Gallant, A. R. (1987). *Nonlinear Statistical Models*. Wiley series in probability and mathematical statistics.
- [23] Gonzáles, C. P., Herman, K., Murillo, D., and Sánchez, F. (2003). Change in host behavior and its impact on the co-evolution of dengue. Technical report, Cornell University, Dept. of Biological Statistics & Computational Biology.
- [24] Gubbins, S., Carpenter, S., Baylis, M., Wood, J. L. N., and Mellor, P. S. (2008). Assessing the risk of bluetongue to uk livestock: uncertainty and sensitivity analyses of a temperature-dependent model for the basic reproduction number. *Journal of the Royal Society*, **5**:363–371.
- [25] Gubler, D. J. (1997). Epidemic dengue/dengue haemorrhagic fever: A global public health problem in the 21st century. *Dengue Bulletin*, **21**:1–15.
- [26] Guy, B., Barrere, B., Malinowski, C., Saville, M., Teyssou, R., and Lang, J. (2011). From research to phase iii: Preclinical, industrial and clinical development of the sanofi pasteur tetravalent dengue vaccine. *Elsevier Vaccine*, **29**:7229–7241.
- [27] Hartemink, N. A. (2009). *Vector-borne diseases: the basic reproduction number  $\mathcal{R}_0$  and risk maps*. PhD thesis, Utrecht University, Faculty of Veterinary Medicine.
- [28] Heffernan, J. M., Smith, R. J., and Wahl, L. M. (2005). Perspectives on the basic reproductive ratio. *Journal of the Royal Society*, **5**:281–293.

- [29] Hethcote, H. (1994). A thousand and one epidemic models. *Frontiers in Mathematical Biology Lecture Notes in Biomathematics*, **100**:504–515.
- [30] Hethcote, H. (2000). The mathematics of infectious diseases. *Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM)*, **42** No 4:599–653.
- [31] <http://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN> (12/Sep/2013).
- [32] <http://electionspuertorico.org/referencia/censo2010/> (12/Sep/2013).
- [33] [http://en.wikipedia.org/wiki/Centers\\_for\\_Disease\\_Control\\_and\\_Prevention#cite\\_note\\_1](http://en.wikipedia.org/wiki/Centers_for_Disease_Control_and_Prevention#cite_note_1) (Accesado: 16/Mar/2013).
- [34] [http://factfinder2.census.gov/faces/nav/jsf/pages/community\\_facts.xhtml#none](http://factfinder2.census.gov/faces/nav/jsf/pages/community_facts.xhtml#none) (Accesado:12/sep/2013).
- [35] <http://www.cdc.gov/dengue/about/inPuerto.html> (Accesado: 16/Ago/2013).
- [36] <http://www.drna.gobierno.pr/oficinas/saux/secretaria-auxiliar-de-planificacion-integral/planagua/inventario-recursos-de-agua/inventario-de-recursos-de-agua-de-puerto-rico/Capitulo%202%20CLIMA.pdf> (19/Ago/2013).
- [37] Jetten, T. H. and Focks, D. (1997). Potential changes in the distribution of dengue transmission under climate warming. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **57**(3):285–297.
- [38] Johansson, M., Dominici, F., and Glass, G. E. (2009). Local and Global Effects of Climate on Dengue Transmission in Puerto Rico. *PLoS Negl Trop Dis* **3**(2): e382. doi:10.1371/journal.pntd.0000382.
- [39] Katri, P. (2010). *Modeling the Transmission Dynamics of the Dengue Virus*. PhD thesis, University of Miami.
- [40] Keating, J. (2001). An investigation into the cyclical incidence of dengue fever. *Social Science and Medicine*, **53**:1587–1597.
- [41] Kermack, W. and McKendrick, A. (1927). A contribution to the mathematical theory of epidemics. *Proceeding of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, **115**:700–721.

- [42] Kermack, W. O. and McKendrick, A. (1932). Contributions to the mathematical theory of epidemics, part ii. *Proceeding Royal Society, London*, **138**:55–83.
- [43] Kermack, W. O. and McKendrick, A. (1933). Contributions to the mathematical theory of epidemics, part iii. *Proceeding Royal Society, London*, **141**:94–112.
- [44] Lagarias, J., Reeds, J., Wright, M., and Wright, P. (1998). Convergence properties of the nelder-mead simplex method in low dimensions. *Society for Industrial and Applied Mathematics (SIAM) Optim*, **9**:112–147.
- [45] LaSalle, J. P. (1976). *The Stability of Dynamical Systems*. SIAM, Philadelphia, PA.
- [46] Li, J., Blakeley, D., and Smith, R. J. (2011). The failure of  $\mathcal{R}_0$ . *Hindawi Publishing: Corporation Computational and Mathematical Methods in Medicine*, **2011**:Article ID 527610.
- [47] Massad, E., Coutinho, F. A. B., Lopez, L. F., and da Silva, D. R. (2011). Modeling the impact of global warming on vector-borne infections. *Physics of Life Reviews*, **8**:169–199.
- [48] Nelson, M. J. (1986). *Aedes aegypti: Biología y Ecología*. Organización Panamericana de la Salud. Washington D.C. 50 pp.
- [49] OMS (2010). *Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. Nueva edición 2009*. Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa especial para la investigación y capacitación de enfermedades tropicales (TDR). ISBN 97 92 4 154787 1. La Paz, Bolivia OPS/OMS.
- [50] P.A.H.O (2003). *Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales: Clamidiosis, Rickettsiosis y Virosis*, volume II. Organización Panamericana de la Salud, Washington D.C. EUA, 20037.
- [51] Pérez-Guerrera, C. L., Halasa, Y. A., Rivera, R., Peña, M., Ramirez, V., Cano, M. P., and Sherpard., D. S. (Diciembre 2010). Economic cost of dengue public prevention activities in Puerto Rico. *World Health Organization: Dengue Bulletin*,

- 34:13–23.**
- [52] Rigau, J. (2001a). El cuadro clínico del dengue en Puerto Rico. *El Dengue, Academia nacional de ciencias, San José, Costa Rica ISBN:9968-9845-7-4*, **7:11–21.**
- [53] Rigau, J. (2001b). La vigilancia epidemiológica del dengue en Puerto Rico. *El Dengue, Academia nacional de ciencias, San José, Costa Rica ISBN:9968-9845-7-4*, **7:23–25.**
- [54] Ross, R. (1911). *The Prevention of Malaria*. Jhon Murray, London.
- [55] Salvatella-Agrelo, R. (1996). *Aedes aegypti, Aedes albopictus* (Diptera, Culicidae) y su papel como vectores en las Américas. la situación de Uruguay. *Revista Médica de Uruguay*, **12:28–36.**
- [56] Sánchez, F., Engmanand, M., Harrington, L., and Castillo-Chávez., C. (2006). Model for dengue trasmission and control. *American Mathematical Society*, **410:311–326.**
- [57] Sattenspiel, L. (2009). *The Geographic Spread of Infectious Diseases: Models and Applications*. Published by Princeton University Press, ISBN 978-0-691-12132-1, New Jersey.
- [58] Scott, T. W., Amerasinghe, P. H., Morrison, A. C., Lorenz, L. H., Clark, G. G., Strickman, D., Kittayapong, P., and Edman, J. D. (2000). Longitudinal Studies of *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: Blood Feeding Frequency. *Journal of Medical Entomology*, **37(1):89–101.**
- [59] Seber, G. A. F. and Wild, C. J. (2003). *Nonlinear Regression*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
- [60] Slotine, J. J. E. and Li, W. (1991). *Applied Nonlinear Control*. Prentice-Hall, Inc. Englewood Cliffs, New Jersey 07632.
- [61] Smith, D. L., Battle, K. E., Hay, S. I., Barker, C. M., Scott, T. W., and McKenzie, F. E. (April 2012). Ross, mcdonald and a theory for the dynamics and

- control of mosquito-transmitted pathogens. *PLoS Pathogens*, **8** Issue 4.
- [62] van den Driessche, P. and Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, **180**:29–48.
- [63] Vargas, C. and Castro-Hernández, J. A. (2008). Local and global stability of host-vector disease models. *Foro-Red-Mat: Revista electrónica de contenido matemático, ISSN 1405-1745*, Vol **25**(Núm **3**):1–9.
- [64] Vargas-Vargas, M. (1998). *El mosquito un enemigo peligroso (Dipteria: Culicidae)*. Editorial de la Universidad de Costa Rica Ciudad Universitaria.
- [65] Watts, D., Burke, D., Harrison, B., Whitmire, R., and Nisalak, A. (1987). Effect of temperature on the vector efficiency of *Aedes aegypti* for dengue 2 virus. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, **36**(1):143–152.
- [66] World-Health-Organization-Geneva (1997). *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Second edition*.
- [67] [www.estadisticas.gobierno.pr/iepr](http://www.estadisticas.gobierno.pr/iepr). Referencia: Informe Semanal de Vigilancia del dengue Subdivisión del Dengue de los CDC y Departamento de Salud de Puerto Rico (Semana 37 del 2012 y Semana 10 del 2013).
- [68] [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/index.html](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/index.html) (26/Abr/2013).
- [69] [www.who.int/vaccine-research/development/dengue-vaccines/en/index.html](http://www.who.int/vaccine-research/development/dengue-vaccines/en/index.html) (26/Abr/2013).