

**ESTIMACIÓN DE TASAS DE TRANSMISIÓN PARA DOS
SEROTIPOS DE DENGUE CON UN MODELO MATEMÁTICO
PARA LAS EPIDEMIAS DE LOS AÑOS 2010 Y 2012
EN PUERTO RICO**

Por

Karina Milena Gelis Cadena

Tesis presentada en cumplimiento parcial de los requerimientos 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 Ríos Soto, Ph.D.
Presidente, Comité Graduado

Fecha

Gloribell Ortíz Ríos, MSN.
Representante de Estudios Graduados

Fecha

Omar Colón, Ph.D.
Director del Departamento

Fecha

RESUMEN

La fiebre del dengue es una enfermedad infecciosa propagada por mosquitos hembras infectados *Aedes Aegypti*. El virus está conformado por cuatro serotipos los cuales confieren inmunidad de por vida al serotipo infeccioso e inmunidad parcial cruzada contra los otros serotipos. Las epidemias más altas de dengue registrados en Puerto Rico en los últimos años fueron reportadas en el 2010 y 2012. Los serotipos más prevalentes registrados durante las epidemias fueron DENV1 y DENV4. En este trabajo, se estudia un modelo matemático epidemiológico de ecuaciones diferenciales ordinarias no-lineales para enfermedades infecciosas transmitidas por vectores, que tiene en cuenta la dinámica de evolución conjunta inicial del dengue para los serotipos DENV1 y DENV4. El modelo se construye asumiendo inmunidad total cruzada en la población de humanos (por tratarse del estudio de epidemias con duración inferior a un año), es decir, no se consideran clases epidemiológicas de infecciones secundarias. El objetivo principal del estudio es estimar las tasas de transmisión de mosquito a humano β_1 y β_4 , de los serotipos DENV1 y DENV4 respectivamente, para las epidemias ocurridas en los años 2010 y 2012 en Puerto Rico. La estimación estadística se realiza utilizando técnicas de mínimos cuadrados ordinarios y generalizados desde un contexto de modelos estadísticos apropiados para el proceso que se va a medir. Los datos utilizados son el número de casos confirmados semanalmente para los serotipos de interés durante los años 2010 y 2012 en Puerto Rico. Gráficos de residuales se utilizan como herramientas de diagnóstico de los supuestos subyacentes de las técnicas de estimación, identificando que los datos provienen de una población con varianza no constante. Para el año 2010 la tasa de transmisión β_1 de DENV1 se estimó en 0.9859 (95 % IC: 0.9449, 1.0269), mientras que la tasa de transmisión

β_4 para DENV4 se estimó en 1.0318 (95 % IC: 0.9861, 1.0775). Para la epidemia del año 2012, la tasa de transmisión β_1 de DENV1 se estimó en 0.8503 (95 % IC: 0.8139, 0.8866) y la tasa de transmisión β_4 para DENV4 se estimó en 0.8924 (95 % IC: 0.8532, 0.9317). Finalmente, con base en estas estimaciones, se realizaron simulaciones numéricas para el modelo propuesto y se calculó el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 para las epidemias de dengue del 2010 y 2012 en Puerto Rico, respectivamente.

ABSTRACT

Dengue fever is an infectious disease spread by infected female *Aedes Aegypti* mosquitoes. The virus consists of four serotypes which confers lifelong immunity to the infecting serotype and partial cross-immunity against other serotypes. The highest dengue epidemics recorded in Puerto Rico in recent years, were reported in 2010 and 2012. The most prevalent serotypes recorded during the epidemics were DENV1 and DENV4. In this work, we study a mathematical epidemiological model of non-linear ordinary differential equations for vector-borne infectious diseases, which takes into account the dynamics of initial joint evolution for dengue serotypes DENV1 and DENV4. The model is built assuming total cross-immunity in the human population (for being the study of epidemics with duration shorter than one year), that is, epidemiological classes of secondary infections are not considered. The main objective of the study is to estimate the transmission rates from mosquitoes to humans β_1 and β_4 of the serotypes DENV1 and DENV4 respectively, for the epidemics occurred in the years 2010 and 2012 in Puerto Rico. The statistical estimation is performed using ordinary and generalized least squares techniques from a context of appropriate statistical models for the process to be measured. The data used are the number of weekly confirmed dengue cases for the serotypes of interest over the years 2010 and 2012 in Puerto Rico. Residuals plots are used as diagnostic tools of the underlying assumptions of the estimation techniques, identifying that the data comes from a population with non-constant variance. For the year 2010 the transmission rate β_1 of DENV1 was estimated to be 0.9859 (95 % IC: 0.9449, 1.0269), while the transmission rate β_4 of DENV4 was estimated to be 1.0318 (95 % IC: 0.9861, 1.0775). For the epidemics of year 2012 the transmission rate β_1 of DENV1

was estimated to be 0.8503 (95 % IC: 0.8139, 0.8866) and the transmission rate β_4 of DENV4 was estimated to be 0.8924 (95 % IC: 0.8532, 0.9317). Finally, based on these estimations, numerical simulations are performed for the proposed model and the basic reproductive number \mathcal{R}_0 was calculated for the dengue epidemics of 2010 and 2012 in Puerto Rico, respectively.

Derechos Reservados © 2014

por

Karina Milena Gelis Cadena

DEDICADO A:

Mis padres *Gilberto Gelis* y *Nelsy Cadena*, porque su inmenso amor, sus palabras inspiradoras, entrega y apoyo incondicional han estado conmigo en cada etapa de mi vida ... aún en la distancia su calor me ha abrazado.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente quiero agradecer a Dios porque es mi luz en los momentos de oscuridad, mi soporte en los de debilidad y mi padre fiel en medio de cada prueba.

Agradezco a mi amado esposo Gerardo López Díaz por ser mi amigo, mi compañero de batalla, por sus palabras de aliento y motivación diaria y por enseñarme con su ejemplo que con disciplina puedes llegar más lejos de lo que piensas.

A Merly y Paola Gelis por ser las mejores hermanas del mundo, por siempre confiar en mí, por animarme con sus chistes, bromas, regaños y demás, y sobre todo por enseñarme que lo importante de una familia no es vivir juntos, sino estar unidos.

A la Dra. Karen Ríos Soto por su gran ayuda e interés continuo en el desarrollo del presente documento y por dirigirme en el campo de la investigación matemática.

Al departamento de Ciencias Matemáticas del Recinto Universitario de Mayagüez por darme la oportunidad de realizar mis estudios de maestría en tan hermosa institución y a sus profesores por brindarme sus conocimientos.

Al 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, en particular a la epidemióloga Jomil M. Torres por su colaboración en el proceso de solicitud de los datos.

A mis compañeros graduados por los momentos compartidos, en particular a mi amiga Jessica Trespacios por ser mi hermanita en medio de esta aventura.

ÍNDICE GENERAL

	<u>Página</u>
RESUMEN	ii
ABSTRACT	iv
AGRADECIMIENTOS	viii
ÍNDICE DE TABLAS	xi
ÍNDICE DE FIGURAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS	xv
1. Introducción	1
2. Sistemas dinámicos y modelos matemáticos epidemiológicos	7
2.1. Modelaje matemático para la transmisión de enfermedades infecciosas	8
2.2. Puntos de Equilibrio	11
2.3. Estabilidad de los puntos de equilibrio	11
2.4. Número reproductivo básico \mathcal{R}_0	13
2.4.1. Cálculo del \mathcal{R}_0	14
2.5. Criterio de Routh-Hurwitz	15
3. Dengue y modelos matemáticos con dos serotipos del virus	17
3.1. Generalidades del dengue	17
3.1.1. Dengue en Puerto Rico	20
3.2. Modelos matemáticos de dengue con dos serotipos	23
4. Metodología para el análisis de los datos	27
4.1. Explicación del Crecimiento Exponencial	27
4.1.1. Modelos Lineales Generalizados (MLG) para recuentos	27
4.2. Estimación de parámetros por Mínimos cuadrados	28
4.2.1. Mínimos Cuadrados Ordinarios	30
4.2.2. Mínimos Cuadrados Generalizados	34
4.3. Cálculo de los errores estándar y de los intervalos de confianza	37
4.4. Investigación de los supuestos estadísticos	39
4.4.1. Gráficas de los residuales	40

5.	Planteamiento y análisis del modelo matemático	43
5.1.	Modelo	43
5.2.	Equilibrios del modelo	50
5.2.1.	Equilibrio libre de enfermedad E_0	50
5.2.2.	Equilibrios de exclusión E_1, E_4	50
5.2.3.	Equilibrios E	53
5.3.	Cálculo del \mathcal{R}_0	54
5.4.	Estabilidad del equilibrio libre de enfermedad E_0	58
5.5.	Estabilidad de los equilibrios E_1 y E_4	61
6.	Estimación por Mínimos Cuadrados del vector de parámetros $\vec{\theta}$	62
6.1.	Datos	62
6.2.	Crecimiento exponencial de las epidemias de dengue	64
6.3.	Datos truncados	67
6.4.	Vector de parámetros a estimar	68
6.5.	Estimación por Mínimos Cuadrados	69
6.5.1.	Proceso de estimación utilizando OLS	72
6.5.2.	Proceso de estimación utilizando GLS	73
6.5.3.	Aproximación de la matriz de covarianza	74
6.6.	Parámetros fijos del modelo	76
6.7.	Condiciones iniciales del modelo	80
6.8.	Prueba del algoritmo	81
6.8.1.	Datos sintéticos con varianza constante	82
6.8.2.	Datos sintéticos con varianza no constante	87
6.9.	Calibración del modelo y estimación del vector de parámetros $\vec{\theta}_0$	92
6.9.1.	Estimaciones para dengue 2010 por OLS	92
6.9.2.	Estimaciones para dengue 2010 por GLS	94
6.9.3.	Estimaciones para dengue 2012 por OLS	96
6.9.4.	Estimaciones para dengue 2012 por GLS	99
7.	Discusión y Conclusiones	101
7.1.	Discusión	101
7.2.	Conclusiones	113
8.	Apéndice	116
8.1.	Teorema 4.2	116
	Bibliografía	120

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1–1. Datos de incidencia de dengue en Puerto Rico, registrados durante los años 2010 y 2012.	3
5–1. Parámetros y sus definiciones, donde $i = 1, 4$	45
5–2. Parámetros y condiciones iniciales asignados al Sistema de Ecuaciones (5.1), correspondiente a las Figuras 5–2 y 5–3.	46
6–1. Parámetros asignados.	77
6–2. Condiciones iniciales.	81
6–3. Estimaciones obtenidas utilizando datos sintéticos con varianza constante (OLS) y con $k = 1, 5, 10$, en el nivel de ruido.	83
6–4. Estimaciones obtenidas utilizando datos sintéticos con varianza no constante (GLS) y con $k = 1, 5, 10$ en el nivel de ruido.	88
6–5. Parámetros estimados para el año 2010 usando OLS.	93
6–6. Parámetros estimados para el año 2010 usando GLS.	95
6–7. Parámetros estimados para el año 2012 usando OLS.	97
6–8. Parámetros estimados para el año 2012 usando GLS.	99
7–1. Estimaciones encontradas para el vector de parámetros $\vec{\theta}$ en los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, al utilizar las metodologías OLS y GLS.	101
7–2. Eroses estándar de las estimaciones encontradas para los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, utilizando las metodologías OLS y GLS.	101
7–3. Suma de cuadrados del error para el ajuste del modelo a los datos de incidencia de las epidemias de dengue de los años 2010 y 2012 en Puerto Rico.	102
7–4. Estimaciones encontradas usando GIS en los datos de incidencia de DENV1 y DENV4 para los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, incluyendo los intervalos de confianza de 95%.	105
7–5. Estimados del \mathcal{R}_0 del dengue para los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, considerando los serotipos DENV1 y DENV4 de la enfermedad.	106

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1-1. Réplica del consenso sobre la presencia del virus del dengue para el año 2012 [7].	2
2-1. Dinámica del modelo de Kermack y McKendrick (1927) donde $N = S + I + R$	8
2-2. Réplica del campo de dirección de la ecuación autónoma $X' = F(X)$ [8].	12
5-1. Dinámica de dengue en los humanos y mosquitos, donde $H = S + I_1 + I_4 + R_1 + R_4$ y $T = M + L_1 + L_4 + V_1 + V_4$ y los subíndices hacen referencia a la presencia de los serotipos 1 y 4 de dengue en ambas poblaciones.	45
5-2. Soluciones del modelo para la población de humanos	47
5-3. Soluciones del modelo para población de mosquitos	48
6-1. Incidencia semanal de dengue (incluyendo los cuatro serotipos) en las epidemias de los años 2010 y 2012-2013, respectivamente.	63
6-2. Incidencia semanal de DENV1 y DENV4 en las epidemias de los años 2010 y 2012-2013, respectivamente.	63
6-3. Salidad de R para los datos de dengue correspondientes a la fase inicial de la epidemia del año 2010.	65
6-4. Ajuste de los datos de dengue del año 2010 a la curva exponencial $y(t) = e^{4.1577+0.1215t}$	65
6-5. Salidad de R para los datos de dengue correspondientes a la fase inicial de la epidemia del año 2012.	66
6-6. Ajuste de los datos de dengue del año 2012 a la curva exponencial $y(t) = e^{4.11718+0.07956t}$	67
6-7. Datos truncados de las epidemias correspondientes a los años 2010 y 2012, respectivamente.	68
6-8. Mejor ajuste del modelo aplicando OLS a la data sintética generada utilizando (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$	84

6-9. Residuales de DENV1 del modelo aplicando OLS a la data sintética generada con (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$	85
6-10. Residuales de DENV4 del modelo aplicando OLS a la data sintética generada con ruido dado por (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$	86
6-11. Mejor ajuste del modelo aplicando GLS a la data sintética generada (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$	89
6-12. Residuales de DENV1 del modelo aplicando GLS a la data sintética generada con (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$	90
6-13. Residuales de DENV4 del modelo aplicando GLS a la data sintética generada con ruido dado por (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$	91
6-14. Solución ajustada a los datos de dengue del año 2010, usando OLS y los parámetros estimados mostrados en la Tabla 6-5.	93
6-15. Residuales para los datos de DENV1 del año 2010 usando OLS.	94
6-16. Residuales para los datos de DENV4 del año 2010 usando OLS.	94
6-17. Solución ajustada a los datos de dengue del año 2010, usando GLS y los parámetros estimados mostrados en la Tabla 6-6.	95
6-18. Residuales para los datos de DENV1 del año 2010 usando GLS.	96
6-19. Residuales para los datos de DENV4 del año 2010 usando GLS.	96
6-20. Solución ajustada a los datos de dengue del año 2012, usando OLS y los parámetros estimados mostrados en la Tabla 6-7.	97
6-21. Residuales para los datos de DENV1 del año 2012 usando OLS.	98
6-22. Residuales para los datos de DENV4 del año 2012 usando OLS.	98
6-23. Solución ajustada a los datos de dengue del año 2012, usando GLS y los parámetros estimados mostrados en la Tabla 6-8.	99
6-24. Residuales para los datos de DENV1 del año 2012 usando GLS.	100
6-25. Residuales para los datos de DENV4 del año 2012 usando GLS.	100
7-1. Residuales para los datos de DENV4 del año 2010 utilizando OLS.	103
7-2. Residuales para los datos de DENV4 del año 2012 utilizando OLS.	104
7-3. Soluciones del modelo para la población de humanos del año 2010 utilizando el vector de parámetros estimados por GLS.	109

7-4. Soluciones del modelo para la población de mosquitos del año 2010 utilizando el vector de parámetros estimados por GLS.	110
7-5. Soluciones del modelo para la población de humanos del año 2012 utilizando el vector de parámetros estimados por GLS.	111
7-6. Soluciones del modelo para la población de mosquitos del año 2012 utilizando el vector de parámetros estimados por GLS.	112

LISTA DE ABREVIATURAS

CDC	Centro de Control de Enfermedades.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OLS	Mínimos Cuadrados Ordinarios.
GLS	Mínimos Cuadrados Generalizados.
DSPR	Departamento de Salud de Puerto Rico.
DENV1	Serotipo 1 del virus de dengue.
DENV2	Serotipo 2 del virus de dengue.
DENV3	Serotipo 3 del virus de dengue.
DENV4	Serotipo 4 del virus de dengue.
MLG	Model Lineales Generalizados.
PDSS	Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue.
SI	Susceptibles-Infectados.
SIR	Susceptibles-Infectados-Recuperados.

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral transmitida a los seres humanos a través de la picadura de un mosquito infectado de la especie *Aedes Aegypti*. Esta especie de mosquitos es altamente sensible a las condiciones ambientales, lo que significa que la temperatura, la precipitación y la humedad son factores determinantes para su supervivencia, desarrollo y reproducción. La infección por el virus del dengue es causada por uno de sus cuatro serotipos antigénicamente distintos denominados DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4 [11, 47].

Antes del año 1970, sólo nueve países del mundo habían sufrido epidemias graves de dengue. Sin embargo, su propagación ha crecido exponencialmente, convirtiéndose en una enfermedad endémica en más de 100 países de África, las Américas, el Mediterráneo Oriental, Asia sudoriental y el Pacífico occidental [11, 45]. De acuerdo con el mapa de consenso mundial del dengue del año 2012 son exactamente 128 países los que tienen una gran ocurrencia o completa presencia del virus. Entre las fuentes que llevaron a este consenso se encuentran los datos suministrados por los sistemas nacionales de vigilancia, literatura publicada, cuestionarios y reporte formales e informales [7]. La Figura 1-1 ilustra la idea general del mapa de consenso mundial para las regiones con buena y completa evidencia del dengue para el año 2012.

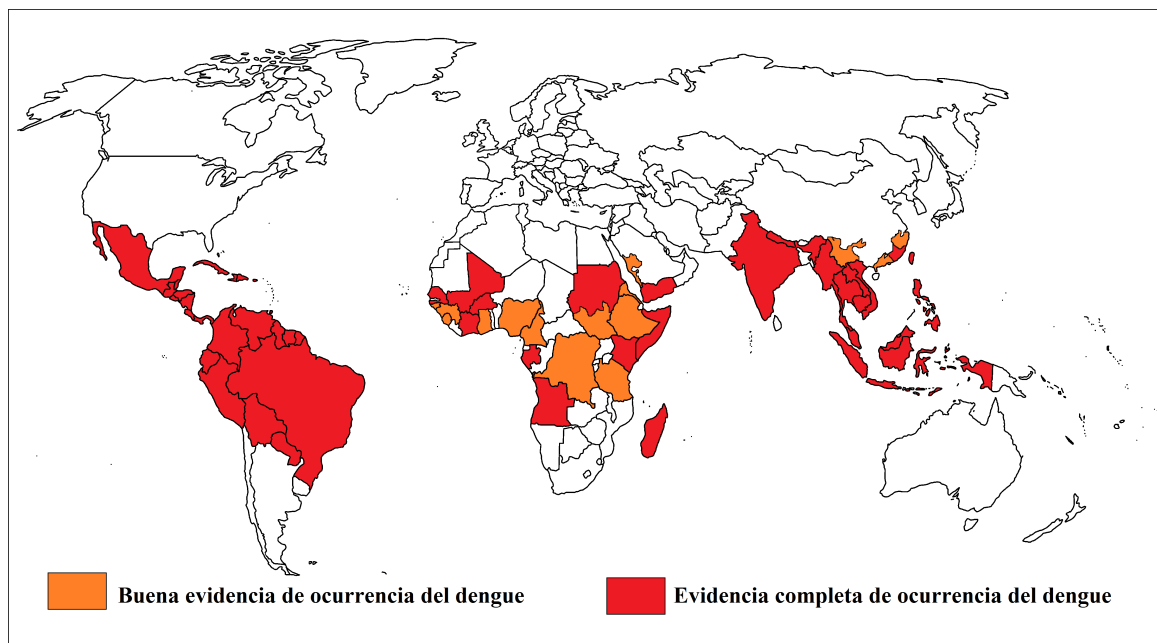


Figura 1–1: Réplica del consenso sobre la presencia del virus del dengue para el año 2012 [7].

Con la propagación mundial del dengue, muchos investigadores han centrado sus estudios en la comprensión biológica de la enfermedad, en métodos de diagnóstico y tratamiento efectivo, así como también en estrategias de prevención y control [1, 12, 19, 29, 31, 35, 42, 66]. De igual forma, el dengue es una enfermedad que ha sido de interés en el modelaje matemático, algunos de los cuales corresponden a ecuaciones diferenciales que describen, por ejemplo, el comportamiento epidemiológico de la transmisión del virus [2, 17, 21, 22, 44].

Por su ubicación geográfica Puerto Rico goza de un clima tropical marítimo durante todo el año. Según el Centro Nacional de Datos Climáticos (NCDC por sus siglas en inglés), durante los años 1981-2010 Puerto Rico tuvo una temperatura promedio anual de $81.0^{\circ}F$ y una precipitación promedio anual de 56.35" [14], lo que evidencia que Puerto Rico es uno de los países que cuenta con las condiciones ambientales óptimas para el desarrollo del mosquito *Aedes Aegypti*. Además, mediante un estudio longitudinal de los años 1986-2006, se estableció estadísticamente que en

Puerto Rico existe una asociación positiva y significativa entre los cambios mensuales de temperatura y precipitación, y los cambios mensuales en la transmisión del dengue [34].

En los últimos cinco años los reportes más altos de dengue en Puerto Rico se presentaron en la epidemia registrada en el año 2010 y en la epidemia comprendida entre mayo de 2012 y abril de 2013, con la particularidad de que en ambos casos los serotipos confirmados de mayor incidencia fueron DENV1 y DENV4. Específicamente según los datos suministrados por el Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue del Departamento de Salud de Puerto Rico y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Subdivisión de Dengue, en el año 2010 de los 6991 casos con serotipo determinado, se presentaron 4736 (67.7%) casos confirmados de DENV1 y 1720 (24.6 %) casos confirmados de DENV4. Para el año 2012 de los 3978 casos con serotipo determinado hubo 3253 (81.8 %) casos confirmados de DENV1 y 725 (18.2%) casos confirmados de DENV4 . La Tabla 1-1 resume el número total de casos de dengue confirmados por laboratorio en Puerto Rico para los años 2010 y 2012 [56].

Casos	Epidemia del 2010	Epidemia del 2012
Confirmados Laboratorio	9036	5268
Aislados	6991	3981
DENV1	4736	3253
DENV4	1720	725
DENV2	533	3
DENV3	0	0

Tabla 1-1: Datos de incidencia de dengue en Puerto Rico, registrados durante los años 2010 y 2012.

En la literatura existente, no se encontraron estudios previos que estimen mediante datos epidemiológicos y la teoría de problemas inversos los parámetros asociados a la transmisión del dengue, en particular considerando dos cepas del virus. Por otro lado, no se tienen antecedentes de que existan modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales, que en particular incorporen datos de epidemias de dengue en Puerto Rico.

Resulta de particular interés estudiar la dinámica del dengue en Puerto Rico para los serotipos DENV1 y DENV4 del virus en años altamente epidémicos, porque permitirá dar un aproximado a parámetros epidemiológicos asociados a la enfermedad que son desconocidos y que por depender de la probabilidad de contagio no son directamente medibles de los datos. Además esta sería la primera vez que se utilizan datos confirmados por laboratorio de dos serotipos diferentes, para estimar tasas de transmisión de una enfermedad propagada por vectores. De modo que, otros investigadores que tengan como objetivo estudiar modelos de dengue para dar solución a un problema en particular (por ejemplo, asociación de serotipos de dengue con el dengue hemorrágico, control de la enfermedad, estudios del virus con dinámica espacial considerando serotipos, entre otros) puedan utilizar estos estimados en su investigación. Detalladamente, los objetivos de nuestra investigación son los siguientes:

Objetivo general:

Estimar las tasas de transmisión de mosquito a humano β_1 y β_4 para los serotipos DENV1 y DENV4, de las epidemias de dengue en Puerto Rico registradas en el año 2010 y el período 2012-2013, mediante la teoría de problemas inversos, utilizando los datos de incidencia semanal de la enfermedad y un modelo matemático epidemiológico de ecuaciones diferenciales no-lineal que incorpore dos serotipos del virus.

Objetivos específicos:

- Establecer y analizar un modelo epidemiológico de ecuaciones diferenciales para la transmisión de dos serotipos de dengue, con inmunidad cruzada completa.
- Estimar las tasas de transmisión de mosquito a humano del DENV1 y DENV4 para las epidemias de los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, usando datos de incidencia semanal de la enfermedad.
- Estimar el número de individuos susceptibles en el tiempo cero para las epidemias de dengue de los años 2010 y 2012 en Puerto Rico.
- Con base en los estimados de las tasas de transmisión de la enfermedad, calcular el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 para las epidemias de dengue de 2010 y 2012 en Puerto Rico.

El trabajo se desarrolló básicamente en cuatro etapas. En la primera etapa correspondiente a los Capítulos 2, 3 y 4 se estudió y analizó la teoría de sistemas dinámicos asociada a modelos matemáticos epidemiológicos para la transmisión de enfermedades infecciosas. También se examinó la epidemiología del virus del dengue, como ha sido el comportamiento del virus históricamente en Puerto Rico, incluyendo el gasto económico que ha representado al país. Así mismo, se investigaron los trabajos ya realizados que modelan matemáticamente el dengue considerando la presencia simultánea de dos serotipos y se citan algunos trabajos que han utilizado la teoría de problemas inversos o de estimación de parámetros para otras enfermedades infecciosas. Por otro lado, se examinó una metodología para explicar el crecimiento exponencial de una epidemia y se estudió la teoría asociada a la estimación de parámetros usando mínimos cuadrados.

En la segunda etapa, que se sintetiza en el Capítulo 5 se plantea el modelo, el cual describe la epidemiología del virus del dengue, teniendo en cuenta la presencia de los serotipos DENV1 y DENV4 y considerando inmunidad cruzada completa contra el otro serotipo. Se analizó el modelo planteado mediante el cálculo de los puntos

de equilibrio del sistema y del número reproductivo básico \mathcal{R}_0 y se estableció la estabilidad de los equilibrios encontrados.

En el Capítulo 6 se desarrolló la tercera etapa de este trabajo. Con los datos de incidencia del DENV1 y DENV4 del año 2010 y el período 2012-2013 para Puerto Rico, examinamos el crecimiento exponencial de las epidemias y realizamos la estimación de los parámetros aplicando la metodología de mínimos cuadrados estudiada, utilizando principalmente el programa Matlab y el programa R como apoyo.

Finalmente, en el Capítulo 7 de discusiones y conclusiones se consideraron detalladamente cada uno de los resultados obtenidos en la estimación de los parámetros para las dos epidemias y se presentan las conclusiones finales de la investigación.

Capítulo 2

SISTEMAS DINÁMICOS Y MODELOS MATEMÁTICOS EPIDEMIOLÓGICOS

Los modelos dinámicos son representaciones de algún proceso real mediante ecuaciones o algoritmos computacionales, para lo cual se tienen en cuenta las características más esenciales del sistema de estudio. Los modelos son llamados dinámicos porque describen cómo las propiedades del sistema cambian a través del tiempo. Algunos ejemplos de modelos dinámicos podrían ser: el número de individuos de una especie en peligro de extinción, el nivel de mercurio en diferentes órganos dentro de un individuo y la incidencia de una enfermedad epidémica, entre otros. Los modelos dinámicos tienen un gran valor puesto que permiten examinar relaciones que no es posible estudiar con métodos puramente experimentales, además proporcionan predicciones que no se pueden hacer estrictamente mediante la extrapolación de los datos [54].

Los modelos dinámicos aplicados a problemas biológicos son de gran variabilidad y dependen de la pregunta que el investigador desee contestar, algunas de las posibles variaciones son:

- El área de la biología que se desea investigar, por ejemplo: epidemiología, fisiología celular, dinámica poblacional, ecología, neurociencia, entre otros.
- La configuración matemática del modelo, por ejemplo: uso de variables continuas o discretos, modelo lineal o no lineal, proceso determinístico o estocástico, etc.
- La metodología para estudiar el modelo, por ejemplo: análisis matemático, simulación por ordenador, estimación de parámetros, validación de los datos, entre otros.

- El propósito del modelo, por ejemplo: contribución a la medicina, gestión y control, predicción, etc.

2.1. Modelaje matemático para la transmisión de enfermedades infecciosas

Los modelos matemáticos en epidemiología proporcionan la comprensión de los mecanismos subyacentes que influyen en la propagación de las enfermedades y suelen identificar comportamientos que no siempre son claros en los datos experimentales, a menudo porque los datos son no reproducibles, son limitados y están sujetos a errores en la medición.

Con el objetivo de ilustrar mejor la idea de modelos matemáticos en epidemiología, se introduce el modelo formulado por Kermack y McKendrick en 1927, el cual básicamente se constituye de un conjunto de tres compartimentos S , I y R , los cuales dividen a la población total de estudio N , en tres clases epidemiológicas disjuntas [8]. En este caso la variable independiente del modelo es el tiempo t , la clase $S(t)$ denota el número de personas que son susceptibles a la enfermedad en el tiempo t , $I(t)$ denota el número de personas infectadas en el tiempo t , las cuales pueden transmitir la enfermedad a través de un contacto efectivo a personas susceptibles y $R(t)$ denota el número de personas que luego de estar infectadas se han recuperado en el tiempo t , adquiriendo inmunidad a la enfermedad, es decir, que la enfermedad no reincidirá en ellas. De modo que el proceso epidémico es determinístico, es decir, que el comportamiento de una población está completamente determinado por su historia y por las normas que describen el modelo.

El diagrama de compartimentos que representa al modelo propuesto por Kermack y McKendrick está dado en la Figura 2–1, mientras que el Sistema (2.1) describe matemáticamente la dinámica modelo.

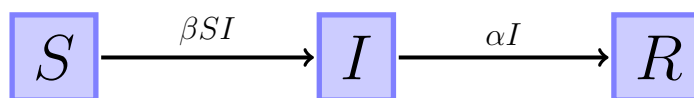


Figura 2–1: Dinámica del modelo de Kermack y McKendrick (1927) donde $N = S + I + R$.

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (2.1a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \alpha I, \quad (2.1b)$$

$$\frac{dR}{dt} = \alpha I, \quad (2.1c)$$

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

A continuación se enumeran los supuestos del modelo matemático:

1. Debido a que $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$, entonces el tamaño de la población total $N(t) = N$ es constante.
2. La tasa de contacto de un infectado típico para transmitir la infección a otras personas es βN por unidad de tiempo. De modo que, el número de nuevas infecciones por unidad de tiempo por cada infectado es $(\beta N) \frac{S}{N}$, con una tasa de nuevas infecciones $(\beta N) \frac{S}{N} I = \beta SI$.
3. Los individuos infectados dejan la clase infecciosa en una tasa de αI por unidad de tiempo y $\frac{1}{\alpha}$ mide el tiempo promedio en el estado infeccioso.
4. No existen entradas o salidas de la población por efecto de nacimientos y muertes. Lo que significa que la escala de tiempo de la enfermedad es mucho más rápida que la de los nacimientos y las muertes, que puede ser interpretado como que sólo se está estudiando la dinámica de un brote epidémico.
5. No hay muertes por enfermedad.

La formulación matemática del problema epidémico se completa con las condiciones iniciales:

$$S(0) = S_0 > 0, \quad I(0) = I_0 > 0, \quad R(0) = 0.$$

Se observa que el estado $R(t)$ es determinado una vez que $S(t)$ e $I(t)$ sean conocidos, ya que $R(t) = N - S(t) - I(t)$, de modo que la Ecuación diferencial (2.1c) para $R(t)$ puede ser removida del sistema de ecuaciones, dejando que el Sistema (2.1) se

reduzca a dos ecuaciones, es decir:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \quad (2.2a)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \alpha I. \quad (2.2b)$$

Al introducir un número de individuos infecciosos en una población completamente susceptible surge la pregunta si se producirá o no una epidemia en la población, para dar una idea del argumento que responde a esta inquietud se analizará el modelo planteado por Kermack y McKendrick.

Del Sistema (2.2) se observa que $\frac{dS}{dt} < 0$ para todo t , de modo que $S(t)$ es una función decreciente en todo tiempo t . En el caso de los infectados, $\frac{dI}{dt} > 0$ si y sólo si $S(t) > \frac{\alpha}{\beta}$. Por lo tanto, I aumenta siempre que $S > \frac{\alpha}{\beta}$, pero en el caso contrario I disminuye y se aproxima a cero. Como $S(t)$ es una función decreciente $S(t) \leq S(0)$ para todo t ; si $S(0) < \frac{\alpha}{\beta}$, I disminuirá hasta llegar a cero, lo que significa que no habrá epidemia. Sin embargo si $S(0) > \frac{\alpha}{\beta}$, I aumentará hasta alcanzar su máximo cuando $S = \frac{\alpha}{\beta}$ y finalmente disminuirá hasta cero, indicando en que habrá epidemia. Por ende, denotando $\mathcal{R}_0 = S(0)\frac{\beta}{\alpha}$, se tiene que si $\mathcal{R}_0 < 1$ la epidemia muere, mientras que si $\mathcal{R}_0 > 1$ se desarrolla la epidemia. A \mathcal{R}_0 se le conoce en los modelos matemáticos epidemiológicos como el *número reproductivo básico*, definido como el número promedio de individuos infectados que un individuo infectado típico puede producir en una población de susceptibles (para detalles ver Sección 2.4).

2.2. Puntos de Equilibrio

Sea el vector $X(t) = (X_1(t), X_2(t), \dots, X_n(t))$ y el sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned} \frac{dX_1}{dt} &= F_1(X), \\ \frac{dX_2}{dt} &= F_2(X), \\ &\vdots \\ \frac{dX_n}{dt} &= F_n(X). \end{aligned} \tag{2.3}$$

Se define un *punto de equilibrio* del Sistema (2.3) como una solución $X^* = (X_1^*, X_2^*, \dots, X_n^*)$ del sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned} F_1(X) &= 0, \\ F_2(X) &= 0, \\ &\vdots \\ F_n(X) &= 0. \end{aligned}$$

Por lo cual, un punto de equilibrio del sistema anterior es una solución constante del mismo, de modo que $X(t) \equiv X^*$.

2.3. Estabilidad de los puntos de equilibrio

Dado $X^* \in \mathbb{R}^n$ un punto de equilibrio del Sistema (2.3), se dirá que X^* es un *equilibrio estable* si para cada vecindad \mathcal{O} de X^* existe una vecindad \mathcal{O}_1 de X^* en \mathcal{O} tal que cada solución $X(t)$ con $X(0) = X_0$ en \mathcal{O}_1 está definida y permanece en \mathcal{O} para todo $t > 0$.

En el caso en que \mathcal{O}_1 puede ser escogida tal que, en adición a las propiedades de estabilidad se cumpla que $\lim_{t \rightarrow \infty} X(t) = X^*$, se dice que X^* es *asintóticamente*

estable [32].

Un equilibrio X^* que no es estable es llamado *inestable*.

Para facilitar el análisis del comportamiento de las soluciones del Sistema (2.3) cerca de un equilibrio X^* , se reescribe como

$$X' = F(X), \quad (2.4)$$

y se introduce una linealización de la Ecuación (2.4) en X^* (para más detalles ver la Sección 1.4 de [8]) de la forma

$$V' = F'(X^*)V. \quad (2.5)$$

Por consiguiente se tiene el siguiente resultado:

Teorema 2.1. *Si todas las soluciones de la linealización (2.5) en el equilibrio X^* tienden a cero cuando $t \rightarrow \infty$, entonces todas las soluciones del Sistema (2.3) con $X(0)$ suficientemente cercano a X^* tienden al equilibrio X^* cuando $t \rightarrow \infty$ [8].*

La condición de que todas las soluciones de la linealización tienden a cero se satisface si $F'(X^*) < 0$, así que se debe tener que $F(X) > 0$ para $X < X^*$ y $F(X) < 0$ para $X > X^*$, si X está suficientemente cerca de X^* . El campo de dirección de la Ecuación (2.4) es como se muestra en la Figura 2-2.

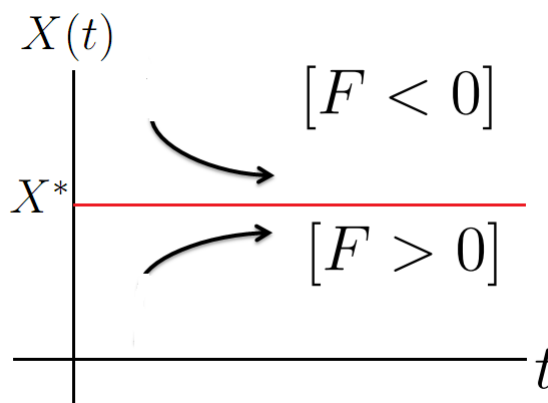


Figura 2-2: Replica del campo de dirección de la ecuación autónoma $X' = F(X)$ [8].

En términos de estabilidad asintótica e inestabilidad, el Teorema 2.1 se puede reescribir de la siguiente manera:

Corolario 2.1. *Un equilibrio X^* del Sistema (2.3) con $F'(X^*) < 0$ es asintóticamente estable, mientras que un X^* equilibrio con $F'(X^*) > 0$ es inestable [8].*

También es cierto que todas las soluciones de la linealización tienden a cero si todas las raíces de la ecuación característica $\det(F'(X^*) - \lambda I) = 0$ tienen parte real negativa, es decir, si los valores propios de la matriz $F'(X^*)$ (Jacobiano de F evaluado en X^*) tienen parte real negativa. Por lo tanto, la estabilidad de un equilibrio X^* puede determinarse a partir de los valores propios de la matriz $F'(X^*)$.

Teorema 2.2. *Si todos los valores propios de la matriz $F'(X)$ del Sistema (2.4) en el equilibrio X^* tienen parte real negativa, entonces el equilibrio es asintóticamente estable [8].*

2.4. Número reproductivo básico \mathcal{R}_0

El número reproductivo básico \mathcal{R}_0 , es el número promedio de infecciones secundarias que un individuo infectado típico puede producir en una población de susceptibles. Este número es una medida del potencial de propagación de la enfermedad dentro de una población y puede utilizarse para tomar medidas de control de una enfermedad infecciosa [61, 62]. Típicamente, si $\mathcal{R}_0 < 1$, cada individuo infectado introducido en una población completamente susceptible producirá en promedio menos de un nuevo individuo infectado, por lo cual la enfermedad no se propagará y acabará por desaparecer de la población. Si por el contrario $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces el número de individuos infectados al inicio de la enfermedad incrementarán el número de nuevas infecciones y la enfermedad permanecerá en la población produciendo una epidemia. Si $\mathcal{R}_0 = 1$ entonces cada individuo infectado simplemente se reemplazará a sí mismo y no habrá epidemia [61, 63].

2.4.1. Cálculo del \mathcal{R}_0

Para el cálculo del \mathcal{R}_0 se suele utilizar el método de la matriz de la siguiente generación introducido por Diekmann *et al.* en el año 1990, el cual abarca cualquier situación en la que la población se divide en clases discretas y disjuntas [20, 61]. En este método, el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 es el radio espectral de la matriz de la siguiente generación. Para tal propósito se deben determinar los compartimentos infectados y no infectados del modelo.

Suponga que se tiene un modelo con n compartimentos de los cuales m están infectados. Se define el vector $X = (X_1, X_2, \dots, X_n)$ donde cada $X_i > 0$ con $i = 1, 2, \dots, n$ es el número de individuos en cada compartimento. Sea $\mathcal{F}_i(X)$ la tasa de aparición de nuevos casos infectados en el i -ésimo compartimento y sea $\mathcal{V}_i(X) = \mathcal{V}_i^-(X) - \mathcal{V}_i^+(X)$, donde $\mathcal{V}_i^-(X)$ es la tasa de transferencia de los individuos que salen del compartimento i y $\mathcal{V}_i^+(X)$ es la tasa de transferencia de los individuos que entran al compartimento i . La diferencia $f_i = \mathcal{F}_i(X) - \mathcal{V}_i(X)$ es el ritmo de cambio de X_i . La matriz \mathcal{F}_i sólo contiene las nuevas infecciones, lo que significa que no incluye transferencias de un individuo infectado a otro compartimento infectado. Si X_0 es el equilibrio libre de enfermedad y \mathcal{F}_i y \mathcal{V}_i cumplen las condiciones descritas por Diekmann *et al.* (1990) y Van den Driessche y Watmough (2002) [20, 61] se puede encontrar la matriz de la siguiente generación FV^{-1} , que dependen de las matrices de las derivadas parciales de \mathcal{F}_i y \mathcal{V}_i . Específicamente

$$\mathcal{DF}(X_0) = \begin{bmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}, \quad \mathcal{DV}(X_0) = \begin{bmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{bmatrix},$$

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

$$F = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial X_j}(X_0) \right] \quad \text{y} \quad V = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial X_j}(X_0) \right],$$

para $i \leq 1, j \leq m$. Se debe cumplir que F es no negativa, V es una matriz no singular y los valores propios de J_4 tienen parte real positiva.

Las entradas de FV^{-1} describen el ritmo al que los individuos infectados en X_j producen nuevas infecciones en X_i , multiplicado por el tiempo promedio que un individuo gasta en una sola visita al compartimento j [30]. El número reproductivo básico \mathcal{R}_0 es el radio espectral (valor propio dominante) de la matriz de la siguiente generación FV^{-1} .

2.5. Criterio de Routh-Hurwitz

Dado el polinomio

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

donde los coeficientes a_i con $i = 1, 2, 3 \cdots n$ son constantes reales, se definen las n matrices de *Hurwitz* usando los coeficientes a_i del polinomio característico como:

$$H_1 = \begin{bmatrix} a_1 \end{bmatrix}, \quad H_2 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix}, \quad H_3 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{bmatrix}, \cdots$$

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

donde $a_j = 0$ si $j > n$.

El criterio de Routh-Hurwitz establece que todas las raíces del polinomio $P(x)$ son negativas o tienen parte real negativa si y sólo si los determinantes de las matrices de Hurwitz son positivos, es decir, $\det(H_j) > 0$, $j = 1, 2, \cdots n$ [3].

Para el caso particular de $n = 3$, el criterio se simplifica a que $a_1 > 0, a_3 > 0$ y $a_1 a_2 - a_3 > 0$ y para el caso de $n = 4$ el criterio se simplifica a que $a_1 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0$ y $a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$

Capítulo 3

DENGUE Y MODELOS MATEMÁTICOS CON DOS SEROTIPOS DEL VIRUS

3.1. Generalidades del dengue

El dengue es una enfermedad febril que pertenece al grupo de virus que son transmitidos por artrópodos (Arthropod-Borne-Virus ó Arbovirus) y está conformado por cuatro serotipos antigénicamente distintos denominados DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4 [11, 47].

Los mosquitos adultos del género *Aedes* de las especies *Aegypti*, *Albopictus*, *Polynesiensis* y especies del complejo *Scutellaris*, son los propagadores del virus del dengue. Particularmente, el *Aedes Aegypti* es el principal agente de difusión, ya que actualmente se encuentra distribuido en casi todos los países tropicales y subtropicales del mundo, especialmente entre las latitudes $35^{\circ}N$ y $35^{\circ}S$ y se caracteriza por vivir en hábitats urbanos, depositando sus huevos en recipientes artificiales (llantas, floreros, latas, botellas, recipientes plásticos, entre otros.) [1, 19, 45].

El ciclo de vida del mosquito *Aedes Aegypti* comprende cuatro estados: huevo, larva, pupa y adulto. Los huevos permanecen viables en el ambiente hasta por un año y eclosionan en larvas al contacto con el agua. El estado larval es completamente acuático. Durante su desarrollo las larvas pasan la mayor parte del tiempo alimentándose de los microorganismos que encuentran en el agua y después de cinco o siete días alcanzan la forma de pupa. Similarmente, las pupas también son acuáticas, sin embargo no se alimentan y debido a su capacidad de flotar se mantienen en la superficie del agua, facilitando la emergencia del insecto adulto. El estado de pupa

dura alrededor de 48 horas. Finalmente, las pupas se convierten en mosquitos adultos, fase en la cual se reproducen. Los mosquitos adultos machos se diferencian de las hembras por ser más pequeños y por tener antenas más plumosas. Las hembras y machos succionan néctar u otros carbohidratos de cualquier fuente accesible para alimentarse. Sin embargo, cuando las hembras son fertilizadas, buscan una fuente de proteínas más rica que la savia de los vegetales (para el desarrollo de sus huevos), por lo que cambian su fuente alimenticia por la sangre, en particular la del ser humano, es por esto que las hembras *Aedes Aegypti* son las que transmiten el virus del dengue [1, 47, 58].

La infección en los mosquitos ocurre cuando un mosquito susceptible se alimenta con la sangre de un individuo virémico a través de la picadura. Luego, inicia un período de incubación extrínseca en el mosquito (durante el cual el mosquito aún no transmite el virus), que dura alrededor de 8-12 días. Cuando el mosquito ingiere sangre humana infectada, favorece la infección de las células epiteliales de su intestino; luego, las partículas virales producidas en estas células, son liberadas al hemocele y hacia algunos órganos del mosquito, como las glándulas salivales, las cuales se convierten en órganos reservorios para el virus [11].

Los mosquitos adultos de *Aedes Aegypti*, en el laboratorio viven durante meses y en condiciones naturales sólo unos días. Los mosquitos tienen mortalidad diaria de 10 % y cerca del 95 % mueren durante el primer mes de vida. Por esta razón, se puede decir que un mosquito infectado con dengue (que se encuentre en condiciones naturales) muere con la enfermedad [12].

La infección en el ser humano se presenta cuando un mosquito infectado lo pica para alimentarse, liberando saliva y con ello el virus. Los síntomas de la infección o viremia en el humano por lo general comienzan entre 4 y 7 días después de la picadura del mosquito infectado [11]. Las personas infectadas con el virus pueden transmitir la enfermedad a otros mosquitos susceptibles durante 4 o 5 días; 12 días

como máximo [11, 45], período en el cual grandes cantidades de virus se encuentran en la sangre. Entre los síntomas en el ser humano se destacan: dolor de cabeza intenso, fiebre elevada, dolor retroorbitario (detrás de los globos oculares), dolores musculares y articulares, vómitos, salpullido, entre otros [11, 45, 46]. La gravedad de la enfermedad está determinada por factores individuales de riesgo en la persona, tales como la edad y posibles enfermedades crónicas (asma bronquial, anemia de células falciformes y diabetes mellitus).

La infección por el virus de dengue puede clasificarse en primaria o secundaria. Las infecciones primarias se presentan en individuos que se contagian por primera vez con alguno de los cuatro serotipos de la enfermedad y las infecciones secundarias se presentan en individuos que después de haber superado una infección primaria se ponen en contacto con otro serotipo del virus. Se cree que las personas que tienen infecciones secundarias y los niños que se alimentan con leche materna de mujeres que han tenido infecciones previas de dengue, poseen mayor riesgo de sufrir de dengue hemorrágico. El dengue hemorrágico produce un cuadro potencialmente mortal, que puede causar extravasación grave del plasma, acumulación de líquidos con insuficiencia respiratoria, sangrado intenso y compromete algunos órganos (hígado, sistema nervioso central, corazón y otros órganos) gravemente. La explicación biológica para este hecho, está en que las infecciones secundarias amplifican anticuerpos de la primera infección. Estos segundos virus aumentan la fragilidad capilar lo que ocasiona salida del plasma del espacio intravascular al extravascular, produciendo derrames en cualquier espacio del organismo [1, 19, 29, 45].

La infección de dengue confiere inmunidad de por vida al serotipo contraído, mientras que la inmunidad cruzada a los otros serotipos es parcial (puede durar varios meses) [2, 28, 35, 42, 47, 66]. No existe una vacuna eficaz ni medicamentos antivíricos específicos contra el dengue, en los casos no severos de dengue el

tratamiento es el alivio de los síntomas, descanso y mantener bien hidratado al paciente por vía oral [28, 45, 47]. La detección y asistencia médica oportuna hacen que las tasas de mortalidad del dengue sean menores al 1 % de los casos reportados [11, 19, 45].

3.1.1. Dengue en Puerto Rico

Históricamente, Puerto Rico ha experimentado epidemias del dengue desde el año 1963. Los primeros brotes de dengue en la isla se caracterizaron por ser causados únicamente por un serotipo del virus. En el primer gran brote, registrado en 1963 el único serotipo presente fue DENV3 y hubo aproximadamente 27000 casos y en el año 1969 la epidemia fue causada por el serotipo DENV2, registrándose 16665 infecciones [11, 48, 59].

En julio de 1977, una gran epidemia de dengue comenzó en Puerto Rico como parte de una epidemia en todo el Caribe, en la cual se reportaron cerca de 355000 casos y circularon simultáneamente tres serotipos de la enfermedad (DENV1, DENV2 y DENV3). Se cree que cerca del 25 % de los casos se presentaron en el área metropolitana de San Juan y que 76 de los 78 distritos reportaron infecciones. El costo de la atención médica y las medidas de control durante la epidemia se estimó entre \$2.4 y \$4.7 millones de dólares. La epidemia cesó a partir del mes de diciembre del mismo año [51, 64].

El primer informe de DENV4 en la isla se produjo en septiembre de 1981 [51]. Durante los años 1987 y 1992 la incidencia anual de casos reportados de dengue aumentó de forma constante y en 1993 disminuyó notablemente. Además, en el período comprendido entre 1991 y 1993, el serotipo de dengue dominante en los casos aislados de la enfermedad (1314 en total) fue DENV1 (48.7%), seguido por DENV2 (30.5 %) y DENV4 (20.8 %) [48].

En el período de tiempo comprendido entre el 1 de junio de 1994 hasta el 31 de mayo 1995 de acuerdo con el Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue (PDSS

por sus siglas en inglés) en Puerto Rico, el número de casos notificados de dengue por laboratorio fue de 24700, es decir, 7.01 por cada 1000 habitantes. Durante la epidemia, de los casos aislados (969 en total) el DENV2 fue el serotipo dominante (62.1%), seguido de DENV4 (21.4%) y DENV1 (16.5%). Se reportaron 40 casos fatales con sospecha de dengue y la última semana de noviembre con 1447 casos reportados fue la de mayor incidencia [48].

En el año 1998, hubo un total de 17000 casos sospechosos reportados de dengue, de los cuales 5188 (30.5%) dieron resultados positivos de laboratorio, 1004 (5.9%) fueron negativos y 10808 (63.6%) fueron indeterminados. Se aislaron 960 casos, siendo el serotipo DENV4 el de mayor incidencia con 419 casos (43.6%), seguido del DENV1 con 337 casos (35.1%). Este brote fue notable por la reintroducción del DENV3 después de una ausencia de 20 años, además fue la primera vez, que de forma simultánea la transmisión de las cuatro cepas fue documentada en la isla [49, 59].

Apartir del año 2000 Puerto Rico ha sufrido tres grandes epidemias del virus del dengue, correspondientes a los años 2007, 2010 y 2012, siendo la del 2010 la de mayor impacto. La epidemia de dengue en Puerto Rico para el año 2007 fue declarada en la semana 22 (27 de junio al 2 de mayo) por el PDSS del CDC junto con el Departamento de Salud de Puerto Rico (DSPR). La incidencia alcanzó su punto máximo en la semana 40 (1 al 7 octubre) y en total se reportaron 10508 presuntos casos de dengue en toda la isla, de los cuales un total de 3293 fueron confirmados en laboratorio, es decir, 8.6 por cada 1000 habitantes. De los casos confirmados por laboratorio, los serotipos de mayor incidencia fueron DENV3 (61.7%) y DENV2 (31.1%). De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 227 (2.2%) de los resultados positivos tenían dengue hemorrágico. En total, la epidemia de dengue ese año causó 44 muertes, 7 de las cuales presentaban dengue hemorrágico [11, 59].

En el año 2010 Puerto Rico experimentó una de las epidemias de dengue más grave de su historia. En el mes de febrero, el entonces secretario del DSPR el Dr. Lorenzo González Feliciano reportó a los medios de comunicación la epidemia en la isla, declarando que para la semana 5 del año ya habían 65 casos sospechosos de dengue sobre el umbral epidémico¹ (169 casos sospechosos) [43]. De acuerdo con el Informe Semanal de Vigilancia del Dengue, subdivisión del dengue del CDC y el DSPR, para la semana del 24 al 30 de diciembre, el acumulado del número de presuntos casos de dengue fue de 21298, dentro de los cuales 9883 (46 %) fueron confirmados por laboratorio, 33 fueron casos mortales confirmados y para las últimas 8 semanas del año el 62 % de los casos correspondían a DENV1, 33 % a DENV4 y el 5 % a DENV2 [33].

La epidemia del 2010 motivó a que se realizara un estudio de los costos directos e indirectos de la enfermedad en la isla, incluyendo los casos que presentaban hospitalizaciones y los ambulatorios. Dentro de los resultados se encontró que entre los años 2002 y 2010, el costo anual total de la enfermedad del dengue en promedio fue de \$ 38.7 millones de dólares, dinero financiado en un 48 % por los familiares de los pacientes, el 24 % por el gobierno, el 22 % el seguro médico y el 7 % por los empleadores. El costo total anual incluyendo los servicios de vigilancia y las actividades de control de vectores fue de \$ 46.45 millones de dólares [28].

La más reciente epidemia de dengue en Puerto Rico ocurrida en el período 2012-2013, mostró sus inicios desde mucho antes de que las autoridades de salud la declararan oficial. El 15 junio del 2012, el periódico local *El Nuevo Día* tuvo como portada: *En el “umbral” de una epidemia de dengue*, informando que el número de casos

¹El umbral epidémico de dengue en Puerto Rico cada año es calculado de los datos históricos, como el percentil 75 de los casos notificados de dengue desde el año 1986 hasta el año inmediatamente anterior [11, 33].

sospechosos reportados al Programa de Prevención de Dengue del Departamento de Salud hasta la semana 23 era de 1836, superando por 350 casos a los reportados el año anterior en la misma fecha. La epidemia fue oficialmente declarada en el mes de septiembre por el Secretario de Salud de la isla y en la última semana del año el CDC junto con el DSPR reportaron 12877 presuntos casos notificados, de los cuales 5652 (44 %) fueron confirmados por laboratorio, 26 fueron de dengue hemorrágico y 7 fueron casos mortales confirmados [33].

En la actualidad el dengue y el dengue hemorrágico son enfermedades de notificación obligatoria por ley en Puerto Rico, siendo el PDSS el ente encargado de iniciar las solicitudes de pruebas de diagnóstico. Semanalmente, un resumen de los datos del PDSS se difunde por DSPR, el cual proporciona información acerca de casos confirmados por laboratorio de dengue hasta la fecha, incluyendo la distribución geográfica de los casos y qué serotipos del dengue están en circulación. El DSPR junto con el CDC anuncian las epidemias de dengue en Puerto Rico cuando el número de casos sospechosos supera el 75 % (umbral epidémico) de los datos históricos a partir del año 1986 hasta el año inmediatamente anterior [11, 33].

3.2. Modelos matemáticos de dengue con dos serotipos

A continuación se citan algunos de los trabajos más recientes en modelación matemática asociados a los propósitos de nuestra investigación, es decir, aquellos que describen mediante un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias el comportamiento epidemiológico de la transmisión del virus del dengue, teniendo en cuenta la presencia de dos serotipos de la enfermedad.

En el año 1997 Feng y Velasco [22], contruyeron un modelo matemático para estudiar las tendencias epidemiológicas del dengue y las condiciones que permiten la coexistencia de dos serotipos competidores. En el modelo que ellos proponen las poblaciones tanto de humanos como de mosquitos son no-constantes, no incorporan

clases epidemiológicas de mosquitos infectados en forma latente e incluyen la existencia de infecciones secundarias en los humanos. Una vez que el individuo supera las dos infecciones (infección primaria y la infección secundaria) pasa a la clase epidemiológica de recuperados. De este modo, ellos construyeron un modelo SIR con superinfección en los humanos y un modelo SI en el vector.

Mediante el análisis del modelo y simulaciones numéricas Feng y Velasco encontraron las condiciones para que los equilibrios fuesen asintóticamente estables y determinaron la existencia de un equilibrio endémico, en el que existe un comportamiento transitorio donde los dos serotipos circulan simultáneamente. Sin embargo, concluyeron que a largo plazo en la población de acogida no habrá persistencia de ambas cepas (exclusión competitiva), argumentando que la infección primaria por la cepa con número reproductivo mayor, puede favorecer la susceptibilidad a las infecciones secundarias del virus. A largo plazo el serotipo con el número reproductivo más pequeño puede llegar a ser el que persista en el huésped.

Por otra parte, en el año 2003 Esteva y Vargas [21] también modelaron la dinámica de la fiebre del dengue teniendo en cuenta la relación entre dos serotipos. Las consideraciones del modelo que plantearon son similares a las realizadas por Feng y Velasco, ya que la población de humanos puede tener infecciones secundarias, sin embargo, los individuos con infecciones primarias pueden recuperarse y una vez recuperados adquirir infecciones secundarias. Para la población de mosquitos no tuvieron en cuenta el período de incubación del virus, es decir, no introdujeron compartimentos de infecciones en forma latente. En el modelo las poblaciones totales son constantes.

Esteva y Vargas concluyeron que los cambios en la susceptibilidad del huésped tienen implicaciones para la epidemiología de la enfermedad. En el caso de presentarse inmunidad cruzada temporal, la infección primaria reduce la virulencia del otro serotipo. Sin embargo, si no existe inmunidad cruzada, el aumento de anticuerpos

en los individuos debido a la primera infección, incrementa la probabilidad de que el segundo serotipo se establezca en la población. El modelo que los autores proponen predice la coexistencia de ambos serotipos para una amplia gama de parámetros y en el caso extremo, cuando ambos serotipos confieren inmunidad cruzada completa, el resultado es la exclusión competitiva [21].

A diferencia de los dos estudios citados anteriormente, Nuraini, Soewono y Sirdarto, en el 2007 formularon un modelo SIR para la transmisión del dengue considerando dos cepas de la enfermedad, incorporando un compartimiento para el dengue hemorrágico. En su estudio ellos consideraron infecciones primarias y secundarias. El análisis de su modelo se centró en encontrar una medida de control para reducir los casos de dengue hemorrágico en la población, o mantener el número de pacientes a un nivel aceptable. Además, discutieron la relación entre el número total de individuos con dengue hemorrágico y el número de individuos con infecciones primarias y secundarias [44].

El modelo propuesto en esta investigación considera inmunidad cruzada completa en la población de humanos. Modelos que incorporan inmunidad cruzada parcial han sido considerados en los trabajos de Esteva y Vargas [21], así como también Feng y Velasco [22] para el caso de superinfecciones. Sin embargo, el modelo que se propone en esta investigación a diferencia de los trabajos citados considera el estado de infecciones latentes en la población de mosquitos, por su importancia dada la escala de tiempo.

Los estudios citados anteriores aunque modelan la dinámica del dengue no estimán parámetros epidemiológicos considerando la teoría de *Problemas Inversos* (Sección 4.2). En general, en la literatura existente no se encontraron estudios para enfermedades transmitidas por vectores que lo hagan. Sin embargo, la estimación de parámetros a partir de datos observados mediante los problemas inversos (específicamente aproximación por mínimos cuadrados), se ha utilizado para estudiar

modelos matemáticos epidemiológicos de otras enfermedades infecciosas emergentes y re-emergentes, como es el caso del ébola [15], la influenza [13, 16] y la enfermedad neumocócica invasora [55].

Sin perder de vista el propósito principal de nuestra investigación, de las investigaciones citadas que estiman parámetros utilizando la metodología de mínimos cuadrados, se enfatiza el trabajo hecho por Cintrón *et al.* en el 2009 [13], ya que el vector de parámetros que estimaron incluyó las condiciones iniciales para los susceptibles (S_0) e infectados (I_0).

Así mismo, se destaca el trabajo de Sutton *et al.* del 2008 [55], puesto que en su investigación formularon un modelo matemático que describe la dinámica de la infección por neumococo en una población con vacunación parcial y estimaron cuatro parámetros usando datos de vigilancia correspondientes al número mensual de nuevas infecciones y número anual de nuevas infecciones en personas vacunados o no vacunados, lo que significa que la estimación de los parámetros de su interés fueron realizadas con base en un conjunto de tres tipos de datos ($m = 3$).

Capítulo 4

METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS

4.1. Explicación del Crecimiento Exponencial

Típicamente cuando en una población se presenta una epidemia, suele observarse un crecimiento exponencial en la incidencia de la infección durante la fase inicial de la misma, de modo que durante la fase inicial la curva de la epidemia puede ser modelada como $X(t) = X(0)e^{\lambda t}$, donde λ es la tasa de crecimiento exponencial y $X(0)$ es la condición inicial de la epidemia.

4.1.1. Modelos Lineales Generalizados (MLG) para recuentos

En situaciones donde se desea estudiar el número de ocurrencias de un fenómeno aleatorio durante un tiempo fijo (número de llamadas telefónicas en una central telefónica por minuto, número de casos de emergencia registrados por noche en un hospital, número de clientes que llegan a una tienda durante el día, etc.) las variables de respuestas son recuentos o conteos, lo que significa que los datos son discretos y enteros no negativos. La distribución de Poisson es útil para representar este tipo de problemas.

En los MLG para recuentos la variable de respuesta $Y(t)$ sigue una distribución de Poisson y el logaritmo de su valor esperado puede ser modelado por una combinación lineal de ciertas covariables, es decir,

$$\log(E(Y(t))) = \beta_0 + \lambda t, \quad (4.1)$$

de modo que,

$$E(Y(t)) = e^{\beta_0 + \lambda t} = e^{\beta_0} e^{\lambda t}. \quad (4.2)$$

Una manera de evaluar el ajuste del modelo a los datos es calculando la cantidad de varianza que explica el modelo. En MLG se conoce como Devianza (D^2) y proporciona una idea de la variabilidad de los datos antes (desvianza nula) y después de ajustar el modelo (desvianza residual) [10, 38]. La fórmula está dada por:

$$D^2 = \frac{\text{Desvianza nula} - \text{Desvianza residual}}{\text{Desvianza nula}} \times 100 \%. \quad (4.3)$$

La proporción de desvianza explicada por un modelo:

$$1 - (\text{Desvianza residual} / \text{Desvianza nula}) \quad (4.4)$$

es una medida equivalente al coeficiente de determinación R^2 de la regresión lineal [38].

4.2. Estimación de parámetros por Mínimos cuadrados

Siempre que se formulan modelos matemáticos de ecuaciones diferenciales estos involucran una serie de parámetros y condiciones iniciales que permiten explicar el fenómeno bajo estudio. Si todos los parámetros y condiciones iniciales asociados al modelo son conocidos, entonces se tiene lo que se conoce como un *problema hacia adelante* y el procedimiento consistirá en asignar estos valores al modelo y luego resolverlo. Sin embargo, en la práctica existen parámetros asociados a un fenómeno en particular que no son directamente medibles. De este modo, resulta necesario estimar dichos parámetros o condiciones iniciales desconocidas, dando lugar a lo que se conoce como *problemas inversos* o simplemente estimación de parámetros. El proceso de estimación de parámetros involucra cuatro componentes indispensables:

1. Los datos observacionales del fenómeno en estudio.

2. Un modelo matemático que describe el fenómeno en estudio.
3. Un modelo estadístico que describe los datos observacionales.
4. Un procedimiento de optimización.

A continuación se explica la metodología de problemas inversos utilizando estimación por mínimos cuadrados (para más detalles ver [5, 6]).

El método de **mínimos cuadrados** para la estimación de parámetros se basa en un modelo matemático conocido (en nuestro caso un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no-lineales), junto con un modelo estadístico que describe un proceso de observación. Se asume que el modelo matemático con la selección particular del vector de parámetros verdadero describe exactamente el proceso modelado, pero que el proceso observacional se ve afectado por errores de medición, sistema de fluctuaciones u otros fenómenos subyacentes en el proceso, los cuales deben ser considerados.

Más precisamente, considerese el modelo matemático de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\frac{d\vec{z}}{dt}(t) = \vec{g}(t, \vec{z}(t), \vec{\theta}) \quad (4.5)$$

con vector de parámetros $\vec{\theta}$ y con proceso observacional dado por

$$\vec{y}(t) = \mathcal{C}\vec{z}(t; \vec{\theta}).$$

Se asume una forma discreta de las observaciones en la que se tiene n observaciones longitudinales de la siguiente forma:

$$\vec{y}(t_j) = \mathcal{C}\vec{z}(t_j; \vec{\theta}), \quad j = 1, 2, \dots, n,$$

donde \mathcal{C} es una matriz que depende de los datos observacionales, que se describe en detalles en la Sección 6.5. En general, las observaciones o datos correspondientes $\{\vec{y}_j\}$ no son exactamente $\vec{y}(t_j)$, debido a que la naturaleza del fenómeno lleva en si

mismo esta discrepancia (errores). Se trabaja la incertidumbre relacionada con las observaciones a través de un modelo estadístico para el proceso observacional.

4.2.1. Mínimos Cuadrados Ordinarios

En el caso de mínimos cuadrados ordinarios el modelo estadístico es de la forma

$$\vec{Y}_j = \vec{f}(t_j; \vec{\theta}_0) + \vec{\mathcal{E}}_j, \quad \text{con } j = 1, 2, \dots, n, \quad (4.6)$$

donde $\vec{f}(t_j; \vec{\theta}) = \mathcal{C}\vec{z}(t_j; \vec{\theta})$, $j = 1, 2, \dots, n$, corresponde a la solución del modelo matemático (Sistema 4.5) en el tiempo t_j para un vector particular de parámetros $\vec{\theta} \in \Theta \subset \mathbb{R}^p$, $\vec{z} \in \mathbb{R}^N$, $\vec{f} \in \mathbb{R}^m$ y donde \mathcal{C} es una matriz $m \times N$.

Específicamente para cada $j = 1, 2, \dots, n$, los vectores de la Ecuación (4.6) se observan como

$$\vec{Y}_j = \begin{bmatrix} Y_1(t_j) \\ Y_2(t_j) \\ \vdots \\ Y_m(t_j) \end{bmatrix}_{m \times 1}, \quad \vec{f}(t_j; \vec{\theta}) = \begin{bmatrix} f_1(t_j; \vec{\theta}) \\ f_2(t_j; \vec{\theta}) \\ \vdots \\ f_m(t_j; \vec{\theta}) \end{bmatrix}_{m \times 1}, \quad \text{y} \quad \vec{\mathcal{E}}_j = \begin{bmatrix} \mathcal{E}_1(t_j) \\ \mathcal{E}_2(t_j) \\ \vdots \\ \mathcal{E}_m(t_j) \end{bmatrix}_{m \times 1}.$$

Dentro del modelo estadístico se considera la existencia del vector $\vec{\theta}_0$, que es el parámetro que genera exactamente las observaciones $\{\vec{Y}_j\}_{j=1}^n$.

Los $\vec{\mathcal{E}}_j$ son variables aleatorias independientes que representan la discrepancia entre los resultados del modelo matemático y los datos observados. Debido a que estas fluctuaciones son desconocidas, se asume que los $\vec{\mathcal{E}}_j$ se generan a partir de una misma distribución de probabilidad con $E(\vec{\mathcal{E}}_j) = 0$ y

$$V_0 = \text{Var}(\vec{\mathcal{E}}_j) = \text{diag}(\sigma_{0,1}^2, \sigma_{0,2}^2, \dots, \sigma_{0,m}^2)_{m \times m}, \quad (4.7)$$

donde cada $\sigma_{0,i}^2$, para $i = 1, 2, \dots, m$, es desconocida.

Puesto que \vec{Y}_j depende de la variable aleatoria $\vec{\mathcal{E}}_j$, es también una variable aleatoria con

$$E(\vec{Y}_j) = \vec{f}(t_j; \vec{\theta}_0) \quad \text{y} \quad \text{Var}(\vec{Y}_j) = \text{diag}(\sigma_{0,1}^2, \sigma_{0,2}^2, \dots, \sigma_{0,m}^2)_{m \times m}.$$

Dado un conjunto de observaciones $\vec{Y} = (\vec{Y}_1, \vec{Y}_2, \dots, \vec{Y}_n)$, el objetivo es encontrar el minimizador $\vec{\theta}_{OLS}$ (se utiliza la notación OLS por las siglas en inglés de Mínimos Cuadrados Ordinarios) de la función $J_{OLS}(\vec{\theta})$ dada por:

$$J_{OLS}(\vec{\theta}) = \sum_{j=1}^n \left[\vec{Y}_j - \vec{f}(t_j; \vec{\theta}) \right]^T V_0^{-1} \left[\vec{Y}_j - \vec{f}(t_j; \vec{\theta}) \right], \quad (4.8)$$

donde $\vec{Y}_j - \vec{f}(t_j; \vec{\theta})$ para $j = 1, 2, \dots, n$ corresponde al error $\vec{\mathcal{E}}_j$.

Realizando la multiplicación matricial de $J_{OLS}(\vec{\theta})$ se tiene que

$$J_{OLS}(\vec{\theta}) = \sum_{j=1}^n \left[\sum_{i=1}^m \frac{1}{\sigma_{0,i}^2} \left(Y_i(t_j) - f_i(t_j; \vec{\theta}) \right)^2 \right], \quad (4.9)$$

de modo que el minimizador $\vec{\theta}_{OLS}$ esta dado por

$$\vec{\theta}_{OLS}(\vec{Y}) = \arg \min_{\vec{\theta} \in \Theta} \sum_{j=1}^n \left[\sum_{i=1}^m \frac{1}{\sigma_{0,i}^2} \left(Y_i(t_j) - f_i(t_j; \vec{\theta}) \right)^2 \right]. \quad (4.10)$$

Si $\{\vec{y}_j\}_{j=1}^n$ es una realización del proceso aleatorio $\{\vec{Y}_j\}_{j=1}^n$, resolviendo

$$\hat{\theta}_{OLS} = \arg \min_{\vec{\theta} \in \Theta} \sum_{j=1}^n \left[\sum_{i=1}^m \frac{1}{\sigma_{0,i}^2} \left(y_i(t_j) - f_i(t_j; \vec{\theta}) \right)^2 \right] \quad (4.11)$$

se encuentra un estimado $\hat{\theta}_{OLS}$ para $\vec{\theta}_{OLS}$.

Por otro lado, por la definición de varianza, la Matriz (4.7) está dada por

$$V_0 = \text{diag} E \left(\frac{1}{n} \sum_{j=1}^n \left[\vec{Y}_j - \vec{f}(t_j; \vec{\theta}_0) \right] \left[\vec{Y}_j - \vec{f}(t_j; \vec{\theta}_0) \right]^T \right)_{m \times m}. \quad (4.12)$$

Un estimador insesgado de V_0 para la realización $\{\vec{y}_j\}_{j=1}^n$ es

$$\begin{aligned}\hat{V} &= \text{diag} \left(\frac{1}{n-p} \sum_{j=1}^n [\vec{y}_j - \vec{f}(t_j; \hat{\theta})] [\vec{y}_j - \vec{f}(t_j; \hat{\theta})]^T \right)_{m \times m} \\ \hat{V} &= \text{diag} \left(\frac{1}{n-p} \sum_{j=1}^n V_j \right)_{m \times m},\end{aligned}$$

donde $j = 1, 2, \dots, n$, siendo n el número de observaciones, p el número de parámetros y V_j una matriz $m \times m$ cuyas entradas en la diagonal $V_j(k, k)$ para $k = 1, 2, \dots, m$ son de la forma $(y_k(t_j) - f_k(t_j; \hat{\theta}))^2$. Por ende, un elemento en la diagonal (k, k) de la matriz \hat{V} esta dado por

$$\hat{V}(k, k) = \frac{1}{n-p} \sum_{j=1}^n \left(y_k(t_j) - f_k(t_j; \hat{\theta}) \right)^2, \quad (4.13)$$

por lo cual

$$\hat{V} = \text{diag} \left(\frac{1}{n-p} \left(\sum_{j=1}^n (y_1(t_j) - f_1(t_j; \hat{\theta}))^2, \dots, \sum_{j=1}^n (y_m(t_j) - f_m(t_j; \hat{\theta}))^2 \right) \right)_{m \times m}. \quad (4.14)$$

De modo que para cada $i = 1, 2, \dots, m$

$$\hat{\sigma}_i^2 = \frac{1}{n-p} \left(\sum_{j=1}^n (y_i(t_j) - f_i(t_j; \hat{\theta})) \right)^2. \quad (4.15)$$

Es claro que para estimar $\hat{\theta}_{OLS}$ se necesita la matriz V_0 (que es desconocida), y para estimar V_0 se requiere el parámetro $\vec{\theta}_0$ (también desconocido), de modo que para los cálculos de $\hat{\theta}$ y V_0 se utilizan las estimaciones obtenidas de la realización $\{\vec{y}_j\}_{j=1}^n$, es decir,

$$\vec{\theta}_{OLS} \approx \arg \min_{\vec{\theta} \in \Theta} \sum_{j=1}^n \left[\sum_{i=1}^m \frac{1}{\sigma_{0,i}^2} (y_i(t_j) - f_i(t_j; \vec{\theta}))^2 \right], \quad (4.16)$$

$$V_0 \approx \text{diag} \left(\frac{1}{n-p} \left(\sum_{j=1}^n (y_1(t_j) - f_1(t_j; \hat{\theta}))^2, \dots, \sum_{j=1}^n (y_m(t_j) - f_m(t_j; \hat{\theta}))^2 \right) \right)_{m \times m}. \quad (4.17)$$

Cuando n se hace grande, el vector $\vec{\theta}_{OLS}$ sigue la siguiente propiedad asintótica [18, 53]:

$$\theta_{OLS} \sim \mathcal{N}(\vec{\theta}_0, \Sigma_0^n). \quad (4.18)$$

En la Ecuación (4.18) Σ_0^n es la matriz de covarianzas y se aproxima como

$$\Sigma_0^n \approx \left(\sum_{j=1}^n \mathcal{X}_j^T(\vec{\theta}_0) V_0^{-1} \mathcal{X}_j(\vec{\theta}_0) \right)_{p \times p}^{-1}, \quad (4.19)$$

siendo $\mathcal{X}_j(\vec{\theta}) = \mathcal{X}_j^n(\vec{\theta})$ la matriz de sensibilidad que describe la variabilidad de los resultados del modelo con respecto a los parámetros, la cual está definida por:

$$\mathcal{X}_j^n(\vec{\theta}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f_1(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f_1(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_m(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f_m(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f_m(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_p} \end{bmatrix}_{m \times p}. \quad (4.20)$$

donde $j = 1, 2, \dots, n$.

Por otro lado, debido que $\vec{\theta}_0$ y V_0 son desconocidos se utilizan sus estimados $\hat{\theta}_{OLS}$ y \hat{V} en la distribución de θ_{OLS} (Ecuación (4.18)), es decir,

$$\theta_{OLS} \sim \mathcal{N}(\vec{\theta}_0, \Sigma_0^n) \approx \mathcal{N}(\hat{\theta}_{OLS}, \hat{\Sigma}_0^n),$$

donde

$$\Sigma_0^n \approx \hat{\Sigma}_0^n = \left(\sum_{j=1}^n \mathcal{X}_j^T(\hat{\theta}_{OLS}) \hat{V}^{-1} \mathcal{X}_j(\hat{\theta}_{OLS}) \right)_{p \times p}^{-1}. \quad (4.21)$$

Si se definen las matrices $X_i(\vec{\theta})$ de tamaño $n \times p$ de la siguiente forma:

$$X_i(\vec{\theta}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_i(t_1; \vec{\theta})}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f_i(t_1; \vec{\theta})}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f_i(t_1; \vec{\theta})}{\partial \theta_p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_i(t_n; \vec{\theta})}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f_i(t_n; \vec{\theta})}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f_i(t_n; \vec{\theta})}{\partial \theta_p} \end{bmatrix}_{n \times p}, \quad (4.22)$$

es posible aproximar la matriz de covarianza $\hat{\Sigma}_0^n$ en términos de los productos $\frac{1}{\hat{\sigma}_i^2} X_i(\hat{\theta}_{OLS})^T X_i(\hat{\theta}_{OLS})$, para $i = 1, 2, \dots, m$, es decir,

$$\hat{\Sigma}_0^n \approx \left(\sum_{i=1}^m \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2} X_i^T(\hat{\theta}_{OLS}) X_i(\hat{\theta}_{OLS}) \right)_{p \times p}^{-1}. \quad (4.23)$$

El cálculo del error estándar para el k -ésimo elemento de $\hat{\theta}_{OLS}$, se realiza mediante la raíz cuadrada del elemento en la posición (k, k) de la matriz $\hat{\Sigma}_0^n$, esto es,

$$SE_k(\hat{\theta}_{OLS}) \approx \sqrt{\hat{\Sigma}_{k,k}(\hat{\theta}_{OLS})}. \quad (4.24)$$

4.2.2. Mínimos Cuadrados Generalizados

En la Sección 4.2.1 el modelo estadístico planteado asumía que la varianza de los errores permanecía constante, sin embargo puede que esta suposición no sea adecuada para todos los conjuntos de datos. Un modelo estadístico alternativo que pueda explicar una estructura más compleja de error en el proceso de conteo está dado por:

$$\vec{Y}_j = F(t_j; \vec{\theta}_0)(\vec{1} + \vec{\mathcal{E}}_j), \quad \text{para } j = 1, 2, \dots, n, \quad (4.25)$$

y se le conoce como mínimos cuadrados generalizados. En la Ecuación (4.25) $F(t_j; \vec{\theta}_0)$ es una matriz diagonal dada por

$$F(t_j; \vec{\theta}) = \text{diag} \left(f_1(t_j; \vec{\theta}), f_2(t_j; \vec{\theta}), \dots, f_m(t_j; \vec{\theta}) \right)_{m \times m},$$

$$\vec{1} = \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ \vdots \\ 1 \end{bmatrix}_{m \times 1} \quad \text{y} \quad \vec{\mathcal{E}}_j = \begin{bmatrix} \mathcal{E}_1(t_j) \\ \mathcal{E}_2(t_j) \\ \vdots \\ \mathcal{E}_m(t_j) \end{bmatrix}_{m \times 1}.$$

De esta manera, el vector \vec{Y}_j se observa como

$$\vec{Y}_j = \begin{bmatrix} Y_1(t_j) \\ Y_2(t_j) \\ \vdots \\ Y_m(t_j) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1(t_j; \vec{\theta}_0)(1 + \mathcal{E}_1(t_j)) \\ f_2(t_j; \vec{\theta}_0)(1 + \mathcal{E}_2(t_j)) \\ \vdots \\ f_m(t_j; \vec{\theta}_0)(1 + \mathcal{E}_m(t_j)) \end{bmatrix}_{m \times 1}.$$

De forma similar al caso de mínimos cuadrados ordinarios, se supone que los $\vec{\mathcal{E}}_j$ son variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas con

$$E(\vec{\mathcal{E}}_j) = 0 \quad \text{y} \quad V_0 = \text{Var}(\vec{\mathcal{E}}_j) = \text{diag}(\sigma_{0,1}^2, \sigma_{0,2}^2, \dots, \sigma_{0,n}^2)_{m \times m},$$

donde cada $\sigma_{0,j}^2$, para $j = 1, 2, \dots, n$, es desconocida. En este caso la estructura de los $\vec{\mathcal{E}}_j$ está especificada como

$$\vec{\mathcal{E}}_j = F^{-1}(t_j; \vec{\theta}_0)\vec{Y}_j - \vec{1}, \quad \text{así que} \quad \mathcal{E}_i(t_j) = \frac{Y_i(t_j) - f_i(t_j; \vec{\theta}_0)}{f_i(t_j; \vec{\theta}_0)},$$

para $i = 1, 2, \dots, m$.

Bajo estos supuestos se tiene entonces que

$$E(\vec{Y}_j) = \begin{bmatrix} f_1(t_j; \vec{\theta}_0) \\ f_2(t_j; \vec{\theta}_0) \\ \vdots \\ f_m(t_j; \vec{\theta}_0) \end{bmatrix}_{m \times 1} \quad \text{y}$$

$$\text{Var}(Y_j) = \text{diag}\left(\sigma_{0,1}^2 f_1^2(t_j; \vec{\theta}_0), \sigma_{0,2}^2 f_2^2(t_j; \vec{\theta}_0), \dots, \sigma_{0,m}^2 f_m^2(t_j; \vec{\theta}_0)\right)_{m \times m}.$$

Se observa que la varianza generada en este caso no es constante y es una función dependiente del modelo.

Dado un conjunto de observaciones $\vec{Y} = (\vec{Y}_1, \vec{Y}_2, \dots, \vec{Y}_n)$, se desea encontrar el estimador $\vec{\theta}_{GLS}$ (se utiliza la notación GLS por las siglas en inglés de Mínimos Cuadrados

Generalizados) de la función $J_{GLS}(\vec{\theta})$ que está definida como

$$J_{GLS}(\vec{\theta}) = \sum_{j=1}^n \left[F^{-1}(t_j; \vec{\theta}) \vec{Y}_j - \vec{1} \right]^T V_0^{-1} \left[F^{-1}(t_j; \vec{\theta}) \vec{Y}_j - \vec{1} \right]. \quad (4.26)$$

Calculando el valor del lado derecho de la Ecuación (4.26) se tiene que

$$J_{GLS}(\vec{\theta}) = \sum_{j=1}^n \left[\sum_{i=1}^m \frac{w_{i,j}}{\sigma_{0,i}^2} \left(Y_i(t_j) - f_i(t_j; \vec{\theta}) \right)^2 \right], \quad (4.27)$$

donde los $w_{i,j} = \frac{1}{f_i^2(t_j; \vec{\theta})}$ para $j = 1, 2, \dots, n$, son un conjunto de pesos no negativos. Así que en contraste con el modelo OLS, el modelo estadístico con GLS asigna diferentes niveles de influencia a las observaciones.

El valor $\vec{\theta}_{GLS}$ es una variable aleatoria, por lo tanto, si $\{\vec{y}_j\}_{j=1}^n$ es una realización del proceso $\{\vec{Y}_j\}_{j=1}^n$, es posible encontrar un estimado $\hat{\theta}_{GLS}$ del vector de parámetros $\vec{\theta}_{GLS}$ resolviendo la ecuación

$$\vec{\theta}_{GLS} = \arg \min_{\vec{\theta} \in \Theta} \sum_{j=1}^n \left[\sum_{i=1}^m \frac{w_{i,j}}{\sigma_{0,i}^2} \left(Y_i(t_j) - f_i(t_j; \vec{\theta}) \right)^2 \right]. \quad (4.28)$$

Cuando n crece ($n \rightarrow \infty$), $\vec{\theta}_{GLS} \sim \mathcal{N}(\vec{\theta}_0, \Sigma_0^n)$ [18], donde

$$\Sigma_0^n \approx \left(\sum_{j=1}^n \mathcal{X}_j(\vec{\theta}_0)^T \mathcal{W}_{0,j}(\vec{\theta}_0) \mathcal{X}_j(\vec{\theta}_0) \right)_{p \times p}^{-1}, \quad (4.29)$$

siendo $\mathcal{X}_j(\vec{\theta}_0)$ la matriz $p \times m$ definida en la Ecuación (4.20) y

$$\mathcal{W}_{0,j}^{-1}(\vec{\theta}) = \text{diag} \left(\sigma_{0,1}^2 f_1^2(t_j; \vec{\theta}), \sigma_{0,2}^2 f_2^2(t_j; \vec{\theta}), \dots, \sigma_{0,m}^2 f_m^2(t_j; \vec{\theta}) \right)_{m \times m}. \quad (4.30)$$

Puesto que los valores $\vec{\theta}_0$ y $\sigma_{0,i}^2$ para $i = 1, 2, \dots, m$ son desconocidos, se utilizan los estimados $\hat{\theta}_{GLS}$ y $\hat{\sigma}_{GLS}^2$ en las Ecuaciones (4.29) y (4.30) para calcular una aproximación de la matriz de covarianza Σ_0^n :

$$\hat{\Sigma}_0^n \approx \left(\sum_{j=1}^n \mathcal{X}_j(\hat{\theta}_{GLS})^T \mathcal{W}_j(\hat{\theta}_{GLS}) \mathcal{X}_j(\hat{\theta}_{GLS}) \right)_{p \times p}^{-1}, \quad (4.31)$$

donde cada $\sigma_{0,i}^2$ en la Ecuación (4.30) se aproxima como

$$\hat{\sigma}_i^2 \approx \frac{1}{n-p} \sum_{j=1}^n w_{i,j} [y_i(t_j) - f_i(t_j; \hat{\theta}_{GLS})]^2, \quad (4.32)$$

con pesos dados por $w_{i,j} = \frac{1}{f_i^2(t_j; \hat{\theta}_{GLS})}$, $i = 1, 2, \dots, m$.

Si se define la matriz $X_i(\vec{\theta})$ como en la Ecuación(4.22), es decir,

$$X_i(\vec{\theta}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_i(t_1; \vec{\theta})}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f_i(t_1; \vec{\theta})}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f_i(t_1; \vec{\theta})}{\partial \theta_p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_i(t_n; \vec{\theta})}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f_i(t_n; \vec{\theta})}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f_i(t_n; \vec{\theta})}{\partial \theta_p} \end{bmatrix}_{n \times p},$$

y la matriz $W_i(\vec{\theta})$ tal que

$$W_i^{-1}(\vec{\theta}) = \text{diag} \left(f_i^2(t_1; \vec{\theta}), f_i^2(t_2; \vec{\theta}), \dots, f_i^2(t_n; \vec{\theta}) \right)_{n \times n}. \quad (4.33)$$

se puede aproximar la matriz de covarianza $\hat{\Sigma}_0^n$ en términos de los productos $\frac{1}{\hat{\sigma}_i^2} X_i(\hat{\theta}_{GLS})^T W_i(\hat{\theta}_{GLS}) X_i(\hat{\theta}_{GLS})$, para $i = 1, 2, \dots, m$, es decir,

$$\hat{\Sigma}_0^n \approx \left(\sum_{i=1}^m \frac{1}{\hat{\sigma}_i^2} X_i(\hat{\theta}_{GLS})^T W_i(\hat{\theta}_{GLS}) X_i(\hat{\theta}_{GLS}) \right)_{p \times p}^{-1}, \quad (4.34)$$

De la misma manera que en la Sección 4.2.1 los errores estándar para Mínimos Cuadrados Generalizados se aproximan a través de las raíces cuadradas de los elementos de la diagonal de la matriz de covarianza $\hat{\Sigma}_{GLS}^n$.

4.3. Cálculo de los errores estándar y de los intervalos de confianza

Para el desarrollo de esta sección se tiene en cuenta la metodología GLS explicada en la Sección 4.2.2, con n observaciones en cada una de las m funciones $f_i(t; \vec{\theta}_0)$. El objetivo es describir como se calculan los errores estándar y los intervalos de confianza para el estimado del vector de parámetros $\hat{\theta}_{GLS}$.

De acuerdo con la teoría asintótica (cuando $n \rightarrow \infty$) [18, 25, 53] el estimador de mínimos cuadrados $\vec{\theta}_{GLS}$ sigue una distribución $\mathcal{N}(\vec{\theta}_0, \Sigma_0^n)$, siendo Σ_0^n la matriz de

covarianza, aproximada como

$$\Sigma_0^n \approx \left(\sum_{j=1}^n \mathcal{X}_j(\vec{\theta}_0)^T \mathcal{W}_{0,j}(\vec{\theta}_0) \mathcal{X}_j(\vec{\theta}_0) \right)_{p \times p}^{-1},$$

donde $\mathcal{X}_j(\vec{\theta})$ es la matriz de sensibilidad, definida como la Matriz (4.20) por

$$\mathcal{X}_j^n(\vec{\theta}) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f_1(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f_1(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ \frac{\partial f_m(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_1} & \frac{\partial f_m(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_2} & \cdots & \frac{\partial f_m(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_p} \end{bmatrix}.$$

Puesto que los $\vec{f}(t_j; \vec{\theta})$ para $j = 1, 2, \dots, n$, corresponden a las observaciones $\vec{y}_j = \mathcal{C}\vec{z}(t_j; \vec{\theta})$ de las soluciones del sistema $\frac{d\vec{z}}{dt} = \vec{g}(t, \vec{z}(t), \vec{\theta})$, se observa que la Matriz (4.20) involucra las derivadas parciales con respecto a los parámetros de las soluciones del Sistema de Ecuaciones (4.5). Debido a que los sistemas de ecuaciones suelen ser no lineales con muchas variables, en ocasiones resulta analíticamente imposible calcular la matriz $\mathcal{X}(\vec{\theta})$. Sin embargo, es posible hacer una aproximación numérica para la matriz de sensibilidad, teniendo en cuenta los siguientes aspectos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \vec{\theta}} \left(\frac{d\vec{z}}{dt} \right) &= \frac{\partial}{\partial \vec{\theta}} \left(\vec{g}(t, \vec{z}(t), \vec{\theta}) \right) \\ &= \left\langle \frac{\partial \vec{g}}{\partial t}, \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{z}}, \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{\theta}} \right\rangle \left\langle \frac{\partial t}{\partial \vec{\theta}}, \frac{\partial \vec{z}}{\partial \vec{\theta}}, \frac{\partial \vec{\theta}}{\partial \vec{\theta}} \right\rangle \\ &= \left\langle \frac{\partial \vec{g}}{\partial t}, \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{z}}, \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{\theta}} \right\rangle \left\langle 0, \frac{\partial \vec{z}}{\partial \vec{\theta}}, 1 \right\rangle \\ &= \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{z}} \frac{\partial \vec{z}}{\partial \vec{\theta}} + \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{\theta}}. \end{aligned}$$

Si la función \vec{g} es diferenciable (con respecto a t y θ), del Teorema de Schwarz o Teorema de Clairaut se obtiene la siguiente ecuación diferencial

$$\frac{d}{dt} \left(\frac{\partial \vec{z}}{\partial \vec{\theta}} \right) = \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{z}} \frac{\partial \vec{z}}{\partial \vec{\theta}} + \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{\theta}}.$$

Dejando que $U = \frac{\partial \vec{z}}{\partial \theta}$, se tiene

$$\frac{dU}{dt} = \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{z}} U + \frac{\partial \vec{g}}{\partial \theta}. \quad (4.35)$$

Resolviendo numéricamente la Ecuación (4.35) se obtiene una aproximación para la matriz de sensibilidad y por consiguiente una aproximación de la matriz de covarianzas. Por ende, los errores estándar se calculan mediante las raíces cuadradas de las entradas de la diagonal de la matriz de covarianzas $\hat{\Sigma}_{GLS}^n$, es decir, $SE_k(\hat{\theta}_{GLS}) \approx \sqrt{\hat{\Sigma}_{k,k}(\hat{\theta}_{GLS})}$.

Los errores estándar son un indicador de la confiabilidad del procedimiento de estimación que se utilizó. Errores estándar pequeños pueden proporcionar confianza en los valores obtenidos para los parámetros, pero no son una condición suficiente para garantizar que los datos satisfacen las presunciones del modelo estadístico propuesto. Por lo que resulta necesario explorar los gráficos de residuales (Sección 4.4).

Para calcular los intervalos de $100(1 - \alpha)\%$ de confianza para cada parámetro $\hat{\theta}_{0_k}$, se utiliza una distribución T-Student tal que

$$P\{\hat{\theta}_{GLS_k} - t_{1-\frac{\alpha}{2}} SE_k(\hat{\theta}_{GLS}) < \theta_{0_k} < \hat{\theta}_{GLS_k} + t_{1-\frac{\alpha}{2}} SE_k(\hat{\theta}_{GLS})\} = 1 - \alpha, \quad (4.36)$$

donde $\alpha \in [0, 1]$ y $t_{1-\frac{\alpha}{2}} \in \mathbb{R}_+$.

Dado un valor pequeño de α (por ejemplo, $\alpha = 0,05$ para un intervalo de confianza del 95 %), el valor crítico $t_{1-\frac{\alpha}{2}}$ es calculado de una distribución T-Student t^{mn-p} con $mn - p$ grados de libertad (pues hay n observaciones para cada una de las m funciones modeladas). El valor de $t_{1-\frac{\alpha}{2}}$ es determinado por $P(T > t_{1-\frac{\alpha}{2}}) = \frac{\alpha}{2}$ donde $T \sim t^{mn-p}$.

4.4. Investigación de los supuestos estadísticos

Dentro del desarrollo del modelo estadístico que describe adecuadamente el proceso observacional se trabaja con fluctuaciones inherentes al fenómeno estudiado y

se realizan supuestos sobre el comportamiento de dichas variaciones. De modo que, sea posible seleccionar un método adecuado para la estimación de los parámetros.

Por ejemplo, para usar correctamente los mínimos cuadrados ordinarios los datos observados deben tener varianza constante y en el caso de los mínimos cuadrados generalizados se debe cumplir que los datos observados tengan varianza no-constante.

Debido a que la mayoría de las veces no existe información previa acerca de la estructura de los errores, es muy difícil determinar de antemano el método a utilizar. Sin embargo, una vez hechas las estimaciones es posible realizar gráficos de residuales para evaluar si se utilizó o no el modelo estadístico correcto.

4.4.1. Gráficas de los residuales

En el caso lineal, un residual es la diferencia entre el valor observado y el valor predicho por el modelo estadístico, que de forma general representan las estimaciones de los errores del modelo. Los gráficos de residuales son importantes para establecer si las suposiciones del modelo estadístico se cumplen. Específicamente, mediante los residuales se puede verificar si datos son variables aleatorias independientes e idénticamente distribuidas (i.i.d.) y si poseen la estructura de varianza asumida.

Por ejemplo, si se asume un conjunto de datos $\{\vec{y}_j\}_{j=1}^n$ se puede obtener una realización del proceso aleatorio $\{\vec{Y}_j\}_{j=1}^n$ con conjunto de errores de $\{\vec{\mathcal{E}}_j\}_{j=1}^n$ y es posible calcular una estimación $\hat{\theta}$ del vector de parámetros $\vec{\theta}_0$.

Si se asume un conjunto de datos con varianza constante con los mismos supuestos de la Sección 4.2.1, es decir

$$\vec{Y}_j = \vec{f}(t_j; \vec{\theta}_0) + \vec{\mathcal{E}}_j, \quad \text{Var}(Y_j) = \text{diag}(\sigma_{0,1}^2, \sigma_{0,2}^2, \dots, \sigma_{0,m}^2)$$

con $j = 1, 2, \dots, n$ y vector de residuales dado por

$$\vec{r}_j = \vec{Y}_j - \vec{f}(t_j, \hat{\theta}_0) = \begin{bmatrix} r_1(t_j) \\ r_2(t_j) \\ \vdots \\ r_m(t_j) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} Y_1(t_j) - f_1(t_j; \hat{\theta}_0) \\ Y_2(t_j) - f_2(t_j; \hat{\theta}_0) \\ \vdots \\ Y_m(t_j) - f_m(t_j; \hat{\theta}_0) \end{bmatrix}_{m \times 1}, \quad (4.37)$$

Cada una de las gráficas de residuales $r_i(t)$ vs el tiempo t ($i = 1, 2, \dots, m$ y $t = t_1, t_2, \dots, t_n$) debe mostrar aleatoriedad, debido a que los errores $\vec{\mathcal{E}}_j$ se suponen i.i.d. Así mismo, como los errores $\vec{\mathcal{E}}_j$ tienen varianza constante (no depende de $\vec{f}(t_j, \hat{\theta})$) cada gráfica de los residuales $r_i(t)$ vs $f_i(t, \hat{\theta})$ también deberá ser aleatoria. Por lo cual, de no cumplirse esta hipótesis, el supuesto de varianza constante será sospechosa.

De forma similar, si ahora se asume un conjunto de datos con varianza no constante como en la Sección 4.2.2 con modelo estadístico

$$\vec{Y}_j = F(t_j; \vec{\theta}_0)(\vec{1} + \vec{\mathcal{E}}_j), \quad \text{Var}(Y_j) = \text{diag} \left(\sigma_{0,1}^2 f_1^2(t_j; \vec{\theta}), \sigma_{0,2}^2 f_2^2(t_j; \vec{\theta}), \dots, \sigma_{0,m}^2 f_m^2(t_j; \vec{\theta}) \right),$$

con $j = 1, 2, \dots, n$ y vector de residuales modificados dado por

$$\vec{r}_j^* = \begin{bmatrix} r_1^*(t_j) \\ r_2^*(t_j) \\ \vdots \\ r_m^*(t_j) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{Y_1(t_j) - f_1(t_j; \hat{\theta}_0)}{f_1(t_j; \hat{\theta}_0)} \\ \frac{Y_2(t_j) - f_2(t_j; \hat{\theta}_0)}{f_2(t_j; \hat{\theta}_0)} \\ \vdots \\ \frac{Y_m(t_j) - f_m(t_j; \hat{\theta}_0)}{f_m(t_j; \hat{\theta}_0)} \end{bmatrix}_{m \times 1}, \quad (4.38)$$

las gráficas de los residuales modificados $r_i^*(t)$ vs t se deben observarse aleatorias puesto que los errores $\vec{\mathcal{E}}_j$ se suponen i.i.d.

Por otro lado, la varianza de los residuales modificados es constante, esto es

$$\text{Var}(r_i^*(t)) = \frac{1}{f_i^2(t; \hat{\theta}_0)} \text{Var}(Y_i(t)) = \sigma_i^2,$$

de manera que, las gráficas de $r_i^*(t)$ vs $f_i(t; \hat{\theta})$ ($i = 1, 2, \dots, m$ y $t = t_1, t_2, \dots, t_n$), deben mostrar aleatoriedad y de no cumplirse, el supuesto de varianza no constante simplemente no será razonable.

Capítulo 5

PLANTEAMIENTO Y ANÁLISIS DEL MODELO MATEMÁTICO

5.1. Modelo

En esta investigación se considera la dinámica de evolución conjunta del dengue para los serotipos DENV1 y DENV4 en las epidemias del año 2010 y del período 2012-2013 en Puerto Rico, a través de un modelo matemático epidemiológico de dengue con inmunidad cruzada completa que incorpore dos serotipos de la enfermedad. El supuesto de inmunidad cruzada completa del modelo se debe a que el tiempo de inmunidad parcial al otro serotipo oscila de 3 a 9 meses [2, 47], y en este trabajo se estudian dos epidemias de dengue cuyo tiempo de duración fue inferior a un año. De modo que, no se incorporan infecciones secundarias, es decir, infecciones con el otro serotipo considerado. Nuestro objetivo es estimar los parámetros epidemiológicos del modelo correspondientes para los datos de las epidemias de interés. En particular, las tasas de transmisión de la enfermedad para cada serotipo y el número de individuos susceptibles en el tiempo cero en ambas epidemias.

En nuestro modelo, la población de humanos H se estratifica en cinco clases epidemiológicas: individuos susceptibles (S), individuos infectados (I_1, I_4) e individuos recuperados (R_1, R_4) del dengue, donde los subíndices hacen referencia a la presencia de los serotipos 1 y 4 de dengue en ambas poblaciones. De modo que la población total de humanos está dada por $H = S + I_1 + I_4 + R_1 + R_4$. Análogamente, la población de mosquitos T se subdivide en cinco estados epidemiológicos:

mosquitos susceptibles (M), mosquitos infectados en estado latente (L_1, L_4) y mosquitos infecciosos (V_1, V_4). Así que la población total de mosquitos está dada por $T = M + L_1 + L_4 + V_1 + V_4$.

En este modelo, $\frac{dH}{dt} = 0$ por lo que la población humana tendrá un tamaño constante para todo tiempo t . La tasa de natalidad o reclutamiento para los humanos es igual a μ , mientras que la población de mosquitos posee tasa de nacimientos y muertes igual a δ .

El flujo de humanos susceptibles a las clases infecciosas para cada uno de los serotipos depende de la proporción de mosquitos infecciosos $\frac{V_i}{T}$ y del producto de la tasa de picadura de los mosquitos b por la probabilidad de contagio de mosquito a humano P_{H_i} , llamado simplemente tasa de transmisión de mosquito a humano, denotado por $\beta_i = b \times P_{H_i}$. Cuando un individuo está infectado con alguna de las dos cepas del virus se puede recuperar con tasa γ_i según sea el serotipo de dengue.

En el caso de los mosquitos, la transmisión del dengue para cada una de las cepas del virus depende de la proporción de humanos infectados $\frac{I_i}{H}$ y del producto de la tasa de picadura de mosquitos b por la probabilidad de contagio de humano a mosquito P_{T_i} (denominado tasa de transmisión de humano a mosquito), denotado por $\lambda_i = b \times P_{T_i}$. Luego de un período de 8 a 12 días de incubación del virus [11], la enfermedad se convierte en infecciosa con tasa ϕ_i , es decir, ocurre una progresión de un estado latente a infeccioso con tasa ϕ_i . No se considera clase de recuperados para los mosquitos debido a que su período de vida es relativamente corto y el período de infección para ellos termina con su muerte.

La Figura 5-1 muestra la dinámica del modelo propuesto y la Tabla 5-1 provee los parámetros del modelo con sus respectivas definiciones.

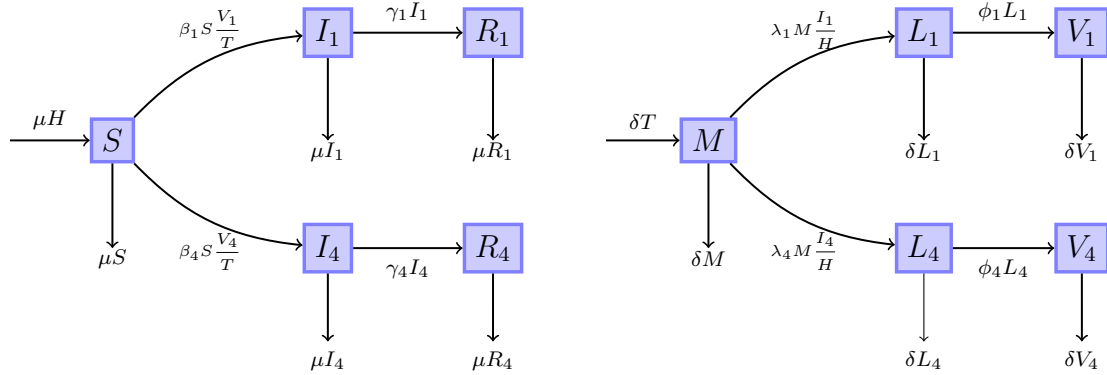


Figura 5–1: Dinámica de dengue en los humanos y mosquitos, donde $H = S + I_1 + I_4 + R_1 + R_4$ y $T = M + L_1 + L_4 + V_1 + V_4$ y los subíndices hacen referencia a la presencia de los serotipos 1 y 4 de dengue en ambas poblaciones.

Parámetro	Definición
b	Número promedio de picaduras del mosquito por unidad de tiempo.
P_{H_i}	Probabilidad de contagio de mosquito a humano.
P_{T_i}	Probabilidad de contagio de humano a mosquito.
$\beta_i = b \times P_{H_i}$	Tasa de transmisión de mosquito a humano.
$\lambda_i = b \times P_{T_i}$	Tasa de transmisión de humano a mosquito.
γ_i	Tasa recuperación de DENV i para humanos.
ϕ_i	Tasa de progresión de mosquitos latentes a infecciosos con serotipo DENV i .
δ	Tasa de nacimiento y muerte natural en mosquitos.
μ	Tasa de nacimiento y muerte natural en humanos.

Tabla 5–1: Parámetros y sus definiciones, donde $i = 1, 4$.

El sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no-lineales está dado por:

$$\frac{dS}{dt} = \mu H - \left(\beta_1 \frac{V_1}{T} + \beta_4 \frac{V_4}{T} + \mu \right) S, \quad (5.1a)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta_i S \frac{V_i}{T} - (\gamma_i + \mu) I_i, \quad (5.1b)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma_i I_i - \mu R_i, \quad (5.1c)$$

$$\frac{dL_i}{dt} = \lambda_i M \frac{I_i}{H} - (\phi_i + \delta) L_i, \quad (5.1d)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = \phi_i L_i - \delta V_i \quad (5.1e)$$

$$\frac{dM}{dt} = \delta T - \left(\lambda_1 \frac{I_1}{H} + \lambda_4 \frac{I_4}{H} + \delta \right) M, \quad (5.1f)$$

donde $i = 1, 4$, y

$$H = S + I_1 + I_4 + R_1 + R_4 \quad \text{y} \quad T = M + L_1 + L_4 + V_1 + V_4.$$

Las Figuras 5-2 y 5-3 ilustran la solución del modelo descrito en el Sistema (5.1), con un conjunto de parámetros y condiciones iniciales especificados en la Tabla 5-2 y con intervalo de tiempo de $[0, 51]$, correspondiente al tiempo en semanas.

Parámetro	Valor	Variable	Condición inicial
β_1	2.50 semanas ⁻¹	$S(0)$	30000 individuos
β_4	2.10 semanas ⁻¹	$I_1(0)$	35 individuos
λ_1	1.28 semanas ⁻¹	$I_4(0)$	10 individuos
λ_4	1.70 semanas ⁻¹	$R_1(0)$	0 individuos
γ_1	$\frac{7}{5}$ semanas ⁻¹	$R_4(0)$	0 individuos
γ_4	$\frac{7}{4}$ semanas ⁻¹	$M(0)$	90000 mosquitos
ϕ_1	$\frac{7}{12}$ semanas ⁻¹	$L_1(0)$	0 mosquitos
ϕ_4	$\frac{7}{8}$ semanas ⁻¹	$L_4(0)$	0 mosquitos
δ	$\frac{7}{15}$ semanas ⁻¹	$V_1(0)$	200 mosquitos
μ	$\frac{1}{52 \times 70}$ semanas ⁻¹	$V_4(0)$	80 mosquitos

Tabla 5-2: Parámetros y condiciones iniciales asignados al Sistema de Ecuaciones (5.1), correspondiente a las Figuras 5-2 y 5-3.

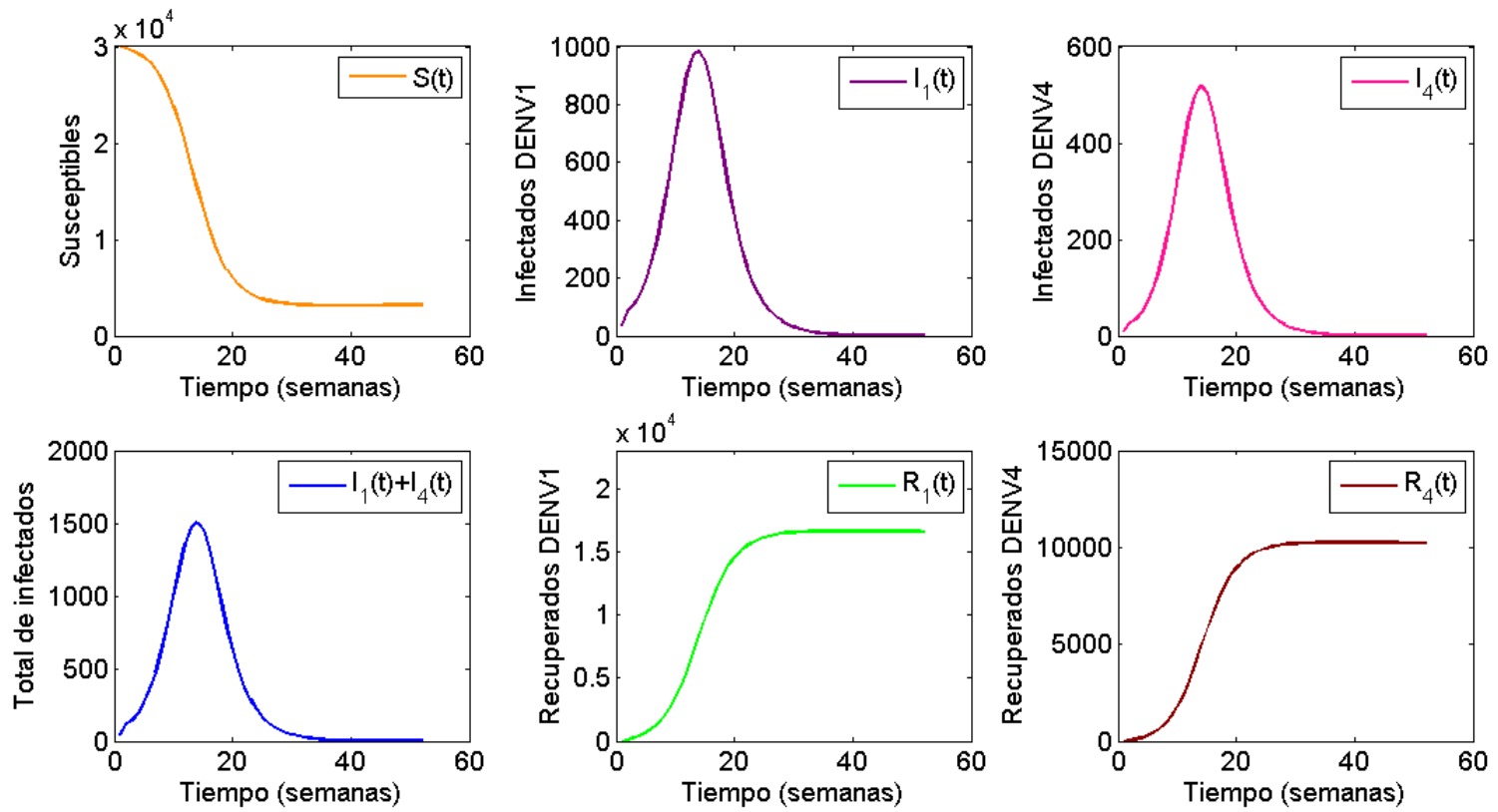


Figura 5–2: Soluciones del modelo para la población de **humanos**.

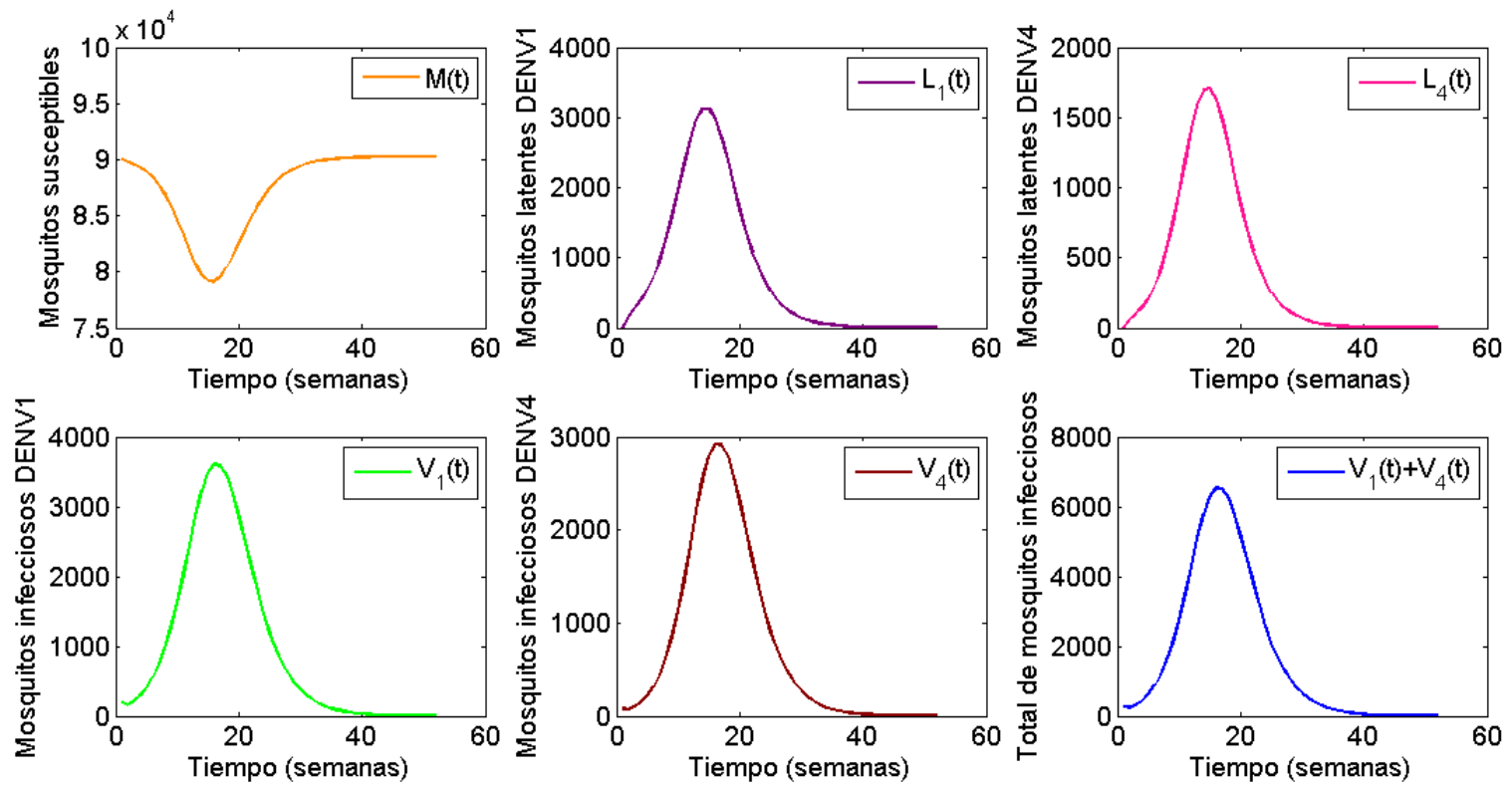


Figura 5–3: Soluciones del modelo para población de mosquitos.

Puesto que $\frac{dH}{dt} = 0$ y $\frac{dT}{dt} = 0$, se tiene que la población total de humanos H y la población total de mosquitos T , son constantes. Por ende, en la población de humanos, se puede obtener la solución de cualquiera de las clases epidemiológicas en términos de H y de las otras variables del modelo. Particularmente, se eligió R_4 , de modo que $R_4 = H - (S + I_1 + I_4 + R_1)$ y se removió $\frac{dR_4}{dt}$ del sistema de ecuaciones diferenciales. Similarmente, en la población de mosquitos es posible remover cualquiera de las ecuaciones diferenciales, particularmente se escogió la clase epidemiológica M . Teniendo en consideración lo anterior, el Sistema (5.1) se redujo a ocho ecuaciones diferenciales, dadas por:

$$\frac{dS}{dt} = \mu H - \left(\beta_1 \frac{V_1}{T} + \beta_4 \frac{V_4}{T} + \mu \right) S, \quad (5.2a)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta_i \frac{V_i}{T} S - (\gamma_i + \mu) I_i, \quad (5.2b)$$

$$\frac{dR_1}{dt} = \gamma_1 I_1 - \mu R_1, \quad (5.2c)$$

$$\frac{dL_i}{dt} = \lambda_i M \frac{I_i}{H} - (\phi_i + \delta) L_i, \quad (5.2d)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = \phi_i L_i - \delta V_i, \quad (5.2e)$$

donde $i = 1, 4$. La región biológica de interés correspondiente al Sistema (5.2) está dada de la siguiente forma:

$$\Omega = \{(S, I_1, I_4, R_1, L_1, L_4, V_1, V_4) \in \mathbb{R}_+^8 / S + I_1 + I_4 + R_1 = H \text{ y } L_1 + L_4 + V_1 + V_4 = T\}.$$

5.2. Equilibrios del modelo

Para calcular los equilibrios del modelo propuesto, se igualan a cero las ecuaciones del Sistema (5.2). De modo que, se obtienen las siguientes expresiones:

$$S = \frac{\mu HT}{\beta_1 V_1 + \beta_4 V_4 + \mu T}, \quad (5.3a)$$

$$I_i = \frac{\beta_i V_i S_i}{(\gamma_i + \mu) T}, \quad (5.3b)$$

$$R_1 = \frac{\gamma_1 I_1}{\mu}, \quad (5.3c)$$

$$L_i = \frac{\lambda_i \delta T I_i}{(\phi_i + \delta)(\lambda_1 I_1 + \lambda_4 I_4 + \delta H)}, \quad (5.3d)$$

$$V_i = \frac{\lambda_i \phi_i T I_i}{(\phi_i + \delta)(\lambda_1 I_1 + \lambda_4 I_4 + \delta H)}. \quad (5.3e)$$

5.2.1. Equilibrio libre de enfermedad E_0

En el caso particular de $I_1 = I_4 = 0$, las entradas $R_1 = R_4 = L_1 = L_4 = V_1 = V_4 = 0$, de modo que la población de humanos susceptibles es $S = H$ y la población de mosquitos susceptibles es $M = T$. Este equilibrio que se denota por $E_0 = (S_0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$, con $S_0 = H$ es conocido como equilibrio libre de enfermedad, ya que la enfermedad no está presente en la población y, por ende, todos los humanos son completamente susceptibles.

5.2.2. Equilibrios de exclusión E_1, E_4

Por otro lado, se tienen los equilibrios E_1 (exclusión de DENV4) y E_4 (exclusión de DENV1) en los que una de las cepas está presente en la población, pero no ambas. El equilibrio $E_1 = (S_1, I_1, 0, R_1, L_1, 0, V_1, 0)$ ocurre cuando sólo el serotipo DENV1 está presente en la población y el equilibrio $E_4 = (S_4, 0, I_4, 0, 0, L_4, 0, V_4)$ ocurre cuando únicamente el serotipo DENV4 se encuentra en la población.

Para encontrar las entradas del equilibrio E_i , se asume que $I_i \neq 0$ e $I_j = 0$, donde $i, j = 1, 4$ y $j \neq i$. De modo del Sistema (5.3) que se obtiene:

$$S_i = \frac{\mu HT}{(\beta_i V_i + \mu T)}, \quad (5.4a)$$

$$I_i = \frac{\beta_i V_i S_i}{(\gamma_i + \mu)T}, \quad (5.4b)$$

$$R_i = \frac{\gamma_i I_i}{\mu}, \quad (5.4c)$$

$$L_i = \frac{\lambda_i I_i M_i}{(\phi_i + \delta)H}, \quad (5.4d)$$

$$V_i = \frac{\phi_i L_i}{\delta}, \quad (5.4e)$$

$$M_i = \frac{\delta TH}{(\lambda_i I_i + \delta H)}. \quad (5.4f)$$

De las Ecuaciones (5.4b), (5.4d) y (5.4e) se encuentra que

$$I_i = \frac{\beta_i V_i S_i}{(\gamma_i + \mu)} = \left(\frac{\beta_i \phi_i \lambda_i}{(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta)\delta} \right) \frac{I_i S_i M_i}{TH} = \mathcal{R}_i \frac{I_i S_i M_i}{TH},$$

donde $\mathcal{R}_i = \frac{\beta_i \phi_i \lambda_i}{(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta)\delta}$.

Despejando para S_i y utilizando la Ecuación (5.4f), se tiene que

$$S_i = \frac{TH}{\mathcal{R}_i M_i} = \frac{\lambda_i I_i + \delta H}{\delta \mathcal{R}_i}. \quad (5.5)$$

Se sabe que la población total de humanos está dada por $H = S_i + I_i + R_i$, por lo cual de las Ecuaciones (5.4c) y (5.5),

$$H = \frac{\lambda_i I_i + \delta}{\delta \mathcal{R}_i} + I_i + \frac{\gamma_i}{\mu} I_i,$$

así que I_i está dado por:

$$I_i = \frac{\mu \delta H (\mathcal{R}_i - 1)}{\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu}. \quad (5.6)$$

Sustituyendo la Ecuación (5.6) en las Ecuaciones (5.5) y (5.4c) se obtiene que

$$\begin{aligned}
S_i &= \frac{\lambda_i H}{\delta \mathcal{R}_i} \left(\frac{\mu \delta (\mathcal{R}_i - 1)}{\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu} \right) + \frac{H}{\mathcal{R}_i} \\
&= \frac{(\lambda_i \mu (\mathcal{R}_i - 1) + (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu) H}{\mathcal{R}_i (\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu)} \\
&= \frac{((\gamma_i + \mu) \delta + \lambda_i \mu) H}{\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu}, \tag{5.7}
\end{aligned}$$

y que

$$R_i = \frac{\gamma_i \delta (\mathcal{R}_i - 1) H}{\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu}. \tag{5.8}$$

Por otro lado,

$$\begin{aligned}
\lambda_i I_i + \delta H &= \frac{(\lambda_i \mu \delta (\mathcal{R}_i - 1) + \delta^2 (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu \delta) H}{\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu} \\
&= \frac{(\lambda_i \mu \delta \mathcal{R}_i + \delta^2 (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i) H}{\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu} \\
&= \frac{\delta \mathcal{R}_i (\lambda_i \mu + \delta (\gamma_i + \mu)) H}{\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu}.
\end{aligned}$$

Del resultado anterior y de las Ecuaciones (5.4f), (5.4d) y (5.6) se tiene que:

$$\begin{aligned}
L_i &= \frac{\lambda_i}{(\phi_i + \delta)} \left(\frac{\mu \delta (\mathcal{R}_i - 1)}{\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu} \right) \left(\frac{(\delta (\gamma_i + \mu) \mathcal{R}_i + \lambda_i \mu) T}{\mathcal{R}_i (\lambda_i \mu + \delta (\gamma_i + \mu))} \right) \\
&= \frac{\lambda_i \mu \delta T}{(\phi_i + \delta)} \left(\frac{(\mathcal{R}_i - 1)}{\mathcal{R}_i (\lambda_i \mu + \delta (\gamma_i + \mu))} \right) \\
&= \frac{\mu \delta (\mathcal{R}_i - 1) T}{\mu (\phi_i + \delta) \mathcal{R}_i + \beta_i \phi_i}. \tag{5.9}
\end{aligned}$$

Reemplazando la Ecuación. (5.9) en la Ecuación (5.4e) se tiene que

$$V_i = \frac{\phi_i \mu (\mathcal{R}_i - 1) T}{\mu (\phi_i + \delta) \mathcal{R}_i + \beta_i \phi_i}. \tag{5.10}$$

De este modo, las entradas de los equilibrios E_1 y E_4 están dadas por:

$$S_i = \frac{((\gamma_i + \mu)\delta + \lambda_i\mu)H}{(\gamma_i + \mu)\delta\mathcal{R}_i + \lambda_i\mu}, \quad (5.11a)$$

$$I_i = \frac{(\mathcal{R}_i - 1)\delta\mu H}{\delta(\gamma_i + \mu)\mathcal{R}_i + \lambda_i\mu}, \quad (5.11b)$$

$$R_i = \frac{(\mathcal{R}_i - 1)\delta\gamma_i H}{\delta(\gamma_i + \mu)\mathcal{R}_i + \lambda_i\mu}, \quad (5.11c)$$

$$L_i = \frac{\mu\delta(\mathcal{R}_i - 1)T}{\mu(\phi_i + \delta)\mathcal{R}_i + \beta_i\phi_i}, \quad (5.11d)$$

$$V_i = \frac{\phi_i\mu(\mathcal{R}_i - 1)T}{\mu(\phi_i + \delta)\mathcal{R}_i + \beta_i\phi_i}, \quad (5.11e)$$

que existe cuando $\mathcal{R}_i > 1$, siendo $\mathcal{R}_i = \frac{\beta_i\phi_i\lambda_i}{(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta)\delta}$ con $i = 1, 4$.

5.2.3. Equilibrios E

De la Ecuación (5.3e) se tiene que

$$\beta_i V_i = \frac{\delta(\gamma_i + \mu)\mathcal{R}_i I_i T}{(\lambda_i I_1 + \lambda_4 I_4 + \delta H)}, \quad (5.12)$$

por lo cual

$$\beta_1 V_1 + \beta_4 V_4 + \mu T = \frac{I_1[\delta(\gamma_1 + \mu)\mathcal{R}_1 + \mu\lambda_1]T + I_4[\delta(\gamma_4 + \delta)\mathcal{R}_4 + \mu\lambda_4]T + \mu\delta HT}{(\lambda_1 I_1 + \lambda_4 I_4 + \delta H)}. \quad (5.13)$$

Así que, sustituyendo la Ecuación (5.13) en la Ecuación (5.3a), se sigue que

$$S = \frac{\mu HT}{\beta_1 V_1 + \beta_4 V_4 + \mu T} = \frac{\mu(\lambda_1 I_1 + \lambda_4 I_4 + \delta H)H}{I_1[\delta(\gamma_1 + \mu)\mathcal{R}_1 + \mu\lambda_1] + I_4[\delta(\gamma_4 + \delta)\mathcal{R}_4 + \mu\delta H]}. \quad (5.14)$$

Por otra parte, de las Ecuaciones (5.3a), (5.3e) y (5.14) se tiene que

$$I_i = \frac{\beta_i V_i S_i}{(\gamma_i + \mu)T}$$

$$I_i = \frac{\beta_1 \lambda_i \phi_i \mu H I_i}{(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu) \left[I_i [\delta(\gamma_1 + \mu) \mathcal{R}_1 + \mu \lambda_1] + I_4 [\delta(\gamma_4 + \delta) \mathcal{R}_4 + \mu \lambda_4] + \mu \delta H \right]},$$

de donde

$$\frac{1}{\mathcal{R}_i} = \frac{H}{I_i \left[\frac{(\gamma_1 + \mu)}{\mu} \mathcal{R}_1 + \frac{\lambda_1}{\delta} \right] + I_4 \left[\frac{(\gamma_4 + \mu)}{\mu} \mathcal{R}_4 + \frac{\lambda_4}{\delta} \right] + H}$$

Para $k_i = \frac{\gamma_i + \mu}{\mu}$ y $\alpha_i = \frac{\lambda_i}{\delta}$ con $i = 1, 4$, y asumiendo que $\mathcal{R}_1 = \mathcal{R}_4 = \mathcal{R}$

$$\frac{1}{\mathcal{R}} = \frac{H}{(k_1 \mathcal{R} + \alpha_1) I_1 + (k_4 \mathcal{R} + \alpha_4) I_4 + H},$$

esto es,

$$(k_1 \mathcal{R} + \alpha_1) \frac{I_1}{H} + (k_4 \mathcal{R} + \alpha_4) \frac{I_4}{H} = \mathcal{R} - 1. \quad (5.15)$$

De este modo, en el caso especial de $\mathcal{R}_1 = \mathcal{R}_4 = \mathcal{R}$ existe una curva de equilibrios $E = (S, I_1, I_4, R_1, L_1, L_4, V_1, V_4)$, dada por

$$S = \frac{\mu(\lambda_1 I_1 + \lambda_4 I_4 + \delta H)H}{I_1 [\delta(\gamma_1 + \mu) \mathcal{R}_1 + \mu \lambda_1] + I_4 [\delta(\gamma_4 + \delta) \mathcal{R}_4 + \mu \delta H]} \quad (5.16a)$$

$$R_1 = \frac{\gamma_i I_1}{\mu} \quad (5.16b)$$

$$L_i = \frac{\lambda_i \delta T I_i}{(\phi_i + \delta)(\lambda_1 I_1 + \lambda_4 I_4 + \delta H)}, \quad (5.16c)$$

$$V_i = \frac{\lambda_i \phi_i T I_i}{(\phi_i + \delta)(\lambda_1 I_1 + \lambda_4 I_4 + \delta H)}. \quad (5.16d)$$

donde I_1 e I_4 son soluciones de la ecuación lineal

$$(k_1 \mathcal{R} + \alpha_1) \frac{I_1}{H} + (k_4 \mathcal{R} + \alpha_4) \frac{I_4}{H} = \mathcal{R} - 1.$$

5.3. Cálculo del \mathcal{R}_0

Para el cálculo del \mathcal{R}_0 del modelo planteado en la Sección 5.1, descrito por el Sistema de Ecuaciones (5.2), se trabaja directamente con los seis compartimentos

infectados $I_1, I_4, L_1, L_4, V_1, V_4$, luego de hacer la simplificación correspondiente al utilizar el vector $(S, I_1, I_4, R_1, R_4, M, L_1, L_4, V_1, V_4)$. Las matrices que muestran las transferencia de los individuos en los seis compartimentos son:

$$\mathcal{F} = \begin{bmatrix} \frac{\beta_1 V_1 S}{H} \\ \frac{\beta_4 V_4 S}{H} \\ \frac{\lambda_1 I_1 M}{T} \\ \frac{\lambda_4 I_4 M}{T} \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad \text{y} \quad \mathcal{V} = \begin{bmatrix} (\gamma_1 + \mu) I_1 \\ (\gamma_4 + \mu) I_4 \\ (\phi_1 + \delta) L_1 \\ (\phi_4 + \delta) L_4 \\ -\phi_1 L_1 + \delta V_1 \\ -\phi_4 L_4 + \delta V_4 \end{bmatrix}.$$

Así que las matrices de derivadas parciales están dadas por:

$$\mathcal{DF} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_1 S}{H} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_4 S}{H} \\ \frac{\lambda_1 M}{T} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\lambda_4 M}{T} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}$$

y

$$\mathcal{DV} = \begin{bmatrix} \gamma_1 + \mu & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_4 + \mu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \phi_1 + \delta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \phi_4 + \delta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\phi_1 & 0 & \delta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\phi_4 & 0 & \delta \end{bmatrix}.$$

Al evaluar el equilibrio libre de enfermedad (E_0) en \mathcal{DF} y en \mathcal{DV} se tienen las matrices F y V asociadas a la matriz de la siguiente generación:

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_4 \\ \lambda_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}, V = \begin{bmatrix} \gamma_1 + \mu & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \gamma_4 + \mu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \phi_1 + \delta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \phi_4 + \delta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\phi_1 & 0 & \delta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\phi_4 & 0 & \delta \end{bmatrix}.$$

Así que,

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{1}{\gamma_1 + \mu} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{\gamma_4 + \mu} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{\phi_1 + \delta} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{\phi_4 + \delta} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\phi_1}{(\phi_1 + \delta)\delta} & 0 & \frac{1}{\delta} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\phi_4}{(\phi_4 + \delta)\delta} & 0 & \frac{1}{\delta} \end{bmatrix},$$

y la matriz de la siguiente generación es:

$$FV^{-1} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \frac{\beta_1\phi_1}{(\phi_1 + \delta)\delta} & 0 & \frac{\beta_1}{\delta} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\beta_4\phi_4}{(\phi_4 + \delta)\delta} & 0 & \frac{\beta_4}{\delta} \\ \frac{\lambda_1}{(\gamma_1 + \mu)} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\lambda_4}{(\gamma_4 + \mu)} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}.$$

Los valores propios de la matriz FV^{-1} son: 0 (multiplicidad doble), $\sqrt{\mathcal{R}_1}$, $-\sqrt{\mathcal{R}_1}$, $\sqrt{\mathcal{R}_4}$ y $-\sqrt{\mathcal{R}_4}$, donde

$$\mathcal{R}_i = \frac{\beta_i\phi_i\lambda_i}{(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta)\delta}, \text{ con } i = 1, 4. \quad (5.17)$$

El \mathcal{R}_0 es el máximo de los valores propios de FV^{-1} , que para nuestro modelo está dado por:

$$\mathcal{R}_0 = \max \left\{ \sqrt{\mathcal{R}_1}, \sqrt{\mathcal{R}_4} \right\}. \quad (5.18)$$

Biológicamente se puede interpretar el número reproductivo básico notando que para el serotipo DENV i de dengue,

$$\mathcal{R}_i = \left(\beta_i \times \frac{1}{\gamma_i + \mu} \right) \left(\lambda_i \times \frac{\phi_i}{\phi_i + \delta} \times \frac{1}{\delta} \right),$$

donde $\beta_i \times \frac{1}{(\gamma_i + \mu)}$ es la tasa de transmisión de mosquito a humano por el tiempo promedio de infección del humano y $\lambda_i \times \frac{\phi_i}{\phi_i + \delta} \times \frac{1}{\delta}$ es la tasa de transmisión de humano a mosquito, por la fracción de mosquitos que progresan de estado latente a infeccioso, por el tiempo promedio de infección del mosquito.

Es necesario aclarar que para las enfermedades transmitidas por vectores (como el dengue), la raíz cuadrada surge debido a que para que un infectado produzca una nueva infección en su población se necesitan dos pasos, esto es, vector infectado - humano susceptible y humano infectado - vector susceptible. Además, en el caso de enfermedades en las que el virus posee varias cepas, cada una de ellas genera nuevos casos de infección, de modo que cada cepa posee un número reproductivo básico, razón por la cual el \mathcal{R}_0 final será el máximo de todos ellos [61, 62].

5.4. Estabilidad del equilibrio libre de enfermedad E_0

Como parte del análisis del modelo se estudia la estabilidad de los equilibrios, para lo cual se calculan los valores propios del Jacobiano del sistema de ecuaciones diferenciales del modelo.

Asumiendo $\vec{K} = (S, I_1, I_4, R_1, L_1, L_4, V_1, V_4)$ como el vector solución del Sistema (5.2), la matriz Jacobiana $J(\vec{K})$, está dada de la siguiente manera:

$$\begin{bmatrix}
 -\left(\beta_1 \frac{V_1}{T} + \beta_4 \frac{V_4}{T} + \mu\right) & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_1 \frac{S}{T} & -\beta_4 \frac{S}{T} \\
 \beta_1 \frac{V_1}{T} & -(\gamma_1 + \mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_1 \frac{S}{T} & 0 \\
 \beta_4 V_4 & 0 & -(\gamma_4 + \mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_4 \frac{S}{T} \\
 0 & \gamma_1 & 0 & -\mu & 0 & 0 & 0 & 0 \\
 0 & \lambda_1 \frac{M}{H} & 0 & 0 & \xi_i & -\lambda_1 \frac{I_1}{H} & -\lambda_1 \frac{I_1}{H} & -\lambda_1 \frac{I_1}{H} \\
 0 & 0 & \lambda_4 \frac{M}{H} & 0 & -\lambda_4 \frac{I_4}{H} & \xi_4 & -\lambda_4 \frac{I_4}{H} & -\lambda_4 \frac{I_4}{H} \\
 0 & 0 & 0 & 0 & \phi_1 & 0 & -\delta & 0 \\
 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \phi_4 & 0 & -\delta
 \end{bmatrix} \quad (5.19)$$

donde $\xi_i = -\left(\lambda_i \frac{I_i}{H} + (\phi_i + \delta)\right)$ para $i = 1, 4$.

En el caso particular del equilibrio libre de enfermedad E_0 se obtiene el siguiente resultado:

Teorema 5.1. *Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces el equilibrio libre de enfermedad E_0 , es localmente asintóticamente estable en Ω . Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces el equilibrio libre de enfermedad E_0 es inestable en Ω .*

Demostración:

Sea $E_0 = (S_0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)$ el equilibrio libre de enfermedad del Sistema (5.2).

Evaluando el equilibrio libre de enfermedad E_0 en la Matriz (5.19) correspondiente a $J(\vec{K})$ se obtiene:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -\mu & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_1 & -\beta_4 \\ 0 & -(\gamma_1 + \mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_1 & 0 \\ 0 & 0 & -(\gamma_4 + \mu) & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_4 \\ 0 & \gamma_1 & 0 & -\mu & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_1 & 0 & 0 & -(\phi_1 + \delta) & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_4 & 0 & 0 & -(\phi_4 + \delta) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \phi_1 & 0 & -\delta & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \phi_4 & 0 & -\delta \end{bmatrix},$$

Los valores propios de $J(E_0)$ son $-\mu$ (de multiplicidad doble) y las raíces de los polinomios

$$P_i(x) = x^3 + a_{1_i}x^2 + a_{2_i}x + a_{3_i},$$

donde $i = 1, 4$ y

$$a_{1_i} = \gamma_i + \phi_i + \mu + 2\delta,$$

$$a_{2_i} = (\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) + \delta(\gamma_i + \phi_i + \mu + \delta),$$

$$a_{3_i} = \delta(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) - \lambda_i\phi_i\beta_i.$$

Se observa que $a_{1_i} = \gamma_i + \phi_i + 2\mu + \delta > 0$.

Por otro lado,

$$\begin{aligned}
a_{1_i}a_{2_i} - a_{3_i} &= [\gamma_i + \phi_i + \mu + 2\delta][(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) + \delta(\gamma_i + \phi_i + \mu + \delta)], \\
&\quad -\delta(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) + \lambda_i\phi_i\beta_i, \\
&= [\gamma_i + \phi_i + \mu + \delta][(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) + \delta(\gamma_i + \phi_i + \mu + \delta)], \\
&\quad +\delta^2(\gamma_i + \phi_i + \mu + \delta) + \lambda_i\phi_i\beta_i, \\
&> 0.
\end{aligned}$$

Además como por hipótesis $\mathcal{R}_0 < 1$, se sigue que cada $\mathcal{R}_i < 1$, $i = 1, 4$, de modo que

$$\begin{aligned}
\frac{\phi_i\lambda_i\beta_i}{\delta(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta)} &< 1, \\
\delta(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) - \phi_i\lambda_i\beta_i &> 0 \\
a_{3_i} &> 0.
\end{aligned}$$

Así que de acuerdo con el criterio de **Routh-Hurwitz** (Sección 2.5), si $\mathcal{R}_0 < 1$ todas las raíces de los polinomios $P_i(x)$ ($i = 1, 4$), tienen parte real negativa.

De este modo, si $\mathcal{R}_0 < 1$, todas los valores propios de $J(E_0)$ son negativos y del Teorema 2.2 el equilibrio libre de enfermedad E_0 es localmente asintóticamente estable. Y en el caso contrario, si $\mathcal{R}_0 > 1$, el equilibrio libre de enfermedad E_0 es inestable.

5.5. Estabilidad de los equilibrios E_1 y E_4

Teorema 5.2. *Si $\mathcal{R}_0 > 1$ y $\mathcal{R}_i > \mathcal{R}_j$, entonces el equilibrio E_i , es localmente asintóticamente estable en Ω , siendo $i, j = 1, 4$ y $j \neq i$.*

Demostración:

Para ver los detalles ver Apéndice (8.1)

Capítulo 6

ESTIMACIÓN POR MÍNIMOS CUADRADOS DEL VECTOR DE PARÁMETROS $\vec{\theta}$

6.1. Datos

Los datos utilizados en este trabajo corresponden al número de casos confirmados por laboratorio semanalmente de dengue y al número de casos confirmados con serotipo identificados (DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4) para los años 2010, 2012 y 2013 en Puerto Rico. Estos datos fueron suministrados por el Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue del Departamento de Salud de Puerto Rico y el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Subdivisión de Dengue.

Los datos fueron tabulados de manera que, todas las semanas abarcan 7 días y comienzan el 1 de enero del año en estudio. Por lo tanto, los casos confirmados entre enero 1 y enero 7 pertenecen a la primera semana. Siguiendo esta idea, las semanas 53 del año 2010 y del año 2012 de la tabulación abarcan tan sólo 1 y 2 días respectivamente, por lo cual se omiten los casos registrados en la semana 53 de ambos años.

Por otro lado, la epidemia registrada en el año 2012 no abarcó todas las semanas del año 2012, sino que inició su crecimiento de forma exponencial aproximadamente en la semana 21 y se extendió hasta las primeras 17 semanas del año 2013.

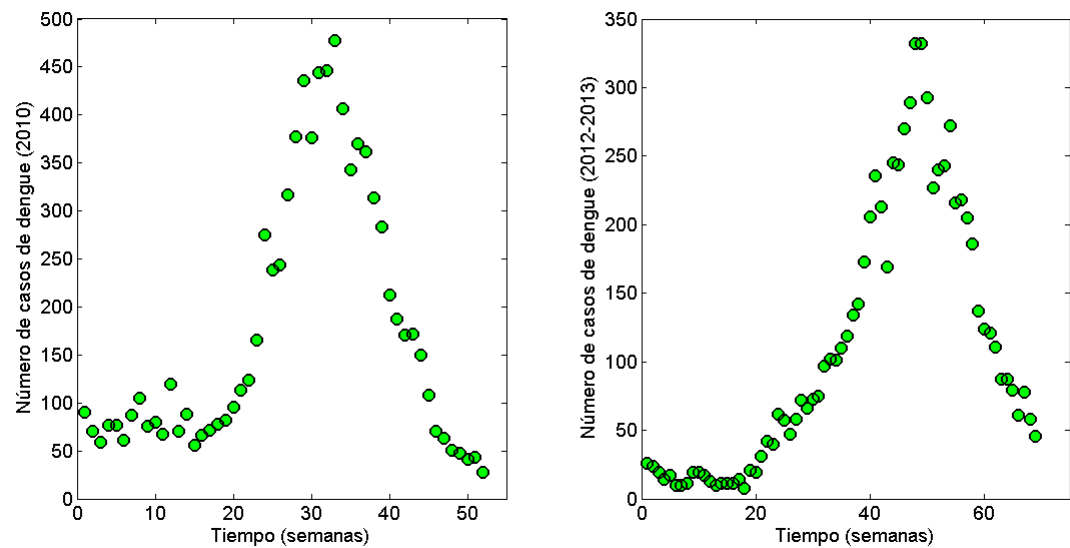


Figura 6–1: Incidencia semanal de dengue (incluyendo los cuatro serotipos) en las epidemias de los años 2010 y 2012-2013, respectivamente.

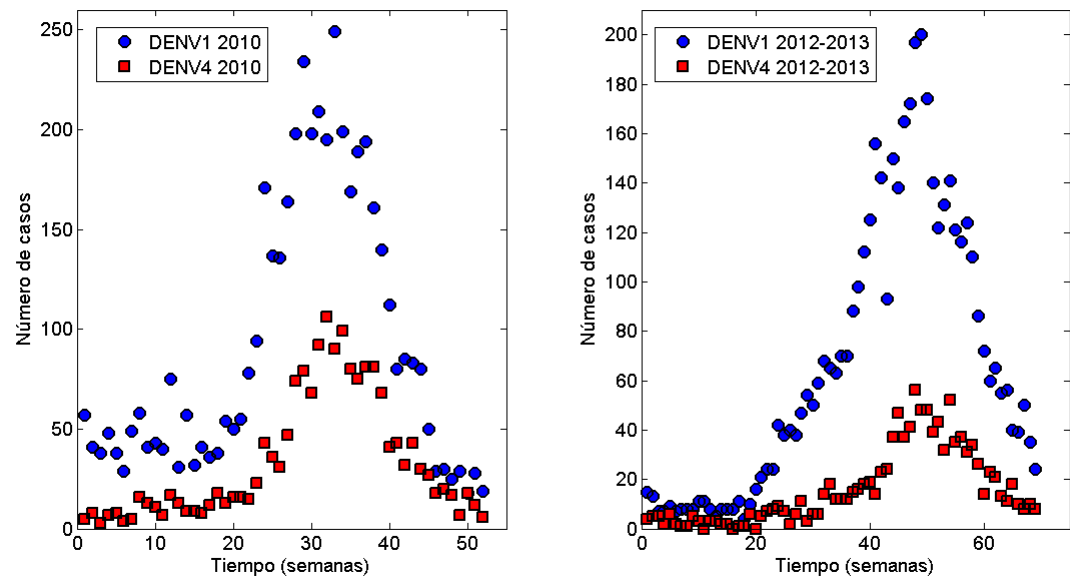


Figura 6–2: Incidencia semanal de DENV1 y DENV4 en las epidemias de los años 2010 y 2012-2013, respectivamente.

La Figura (6–1) muestra los datos correspondientes a la incidencia semanal de dengue (incluyendo los cuatro serotipos) para las epidemias del año 2010 y el período 2012-2013, mientras que la Figura (6–2) muestra específicamente las incidencias semanales de DENV1 y DENV4 en la epidemia del año 2010 y el período 2012-2013.

Para simplificar la escritura, de ahora en adelante a la epidemia estudiada en el período 2012-2013 simplemente se denotará por epidemia del año 2012, ya que inició en el año 2012 y la mayoría de los datos corresponden a ese año.

6.2. Crecimiento exponencial de las epidemias de dengue

En esta sección se estudia la etapa inicial del crecimiento de las epidemias de dengue registrados en los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, caracterizados por un crecimiento exponencial.

Bajo la presunción de que la incidencia del dengue ocurre de acuerdo a un proceso de Poisson (Sección 4.1), típicamente el valor esperado de la fase inicial de una epidemia se observa como

$$E(Y(t)) = e^{\beta_0 + \lambda t} = e^{\beta_0} e^{\lambda t},$$

donde $Y(t)$ es el número de individuos infectados por unidad de tiempo, e^{β_0} representa la población inicial infectada y λ la tasa de crecimiento exponencial.

Para el año 2010 la variable de respuesta a considerar es el número de casos confirmados de dengue desde la semana 15 hasta la semana 33 (donde la epidemia alcanza el máximo). De modo que al tiempo cero se asignan los datos de la semana 15 y al tiempo diecinueve los datos de la semana 33.

Para encontrar los coeficientes β_0 y λ se utilizó el programa estadístico R. A continuación se muestra la salida la rutina implementada con el programa R para los datos de dengue del año 2010.

```

Call: glm(formula = dengue ~ Time, family = poisson, data = dengue2010)

Coefficients:
(Intercept)      Time
    4.1577      0.1215

Degrees of Freedom: 18 Total (i.e. Null);  17 Residual

Null Deviance:      1873

Residual Deviance: 119.5      AIC: 257.6

```

Figura 6–3: Salidad de R para los datos de dengue correspondientes a la fase inicial de la epidemia del año 2010.

De acuerdo con la Figura 6–3, la curva que describe el número de casos de dengue confirmados en el año 2010 de la semana 15 a la semana 33 es una función exponencial de la forma

$$E(Y(t)) = e^{4.1577+0.1215t} = (63.92)e^{0.1215t},$$

por lo que la tasa de crecimiento exponencial para la fase inicial de la epidemia de dengue del año 2010 es $\lambda = 0.1215$ y la condición inicial estimada por la función exponencial es 63.92.

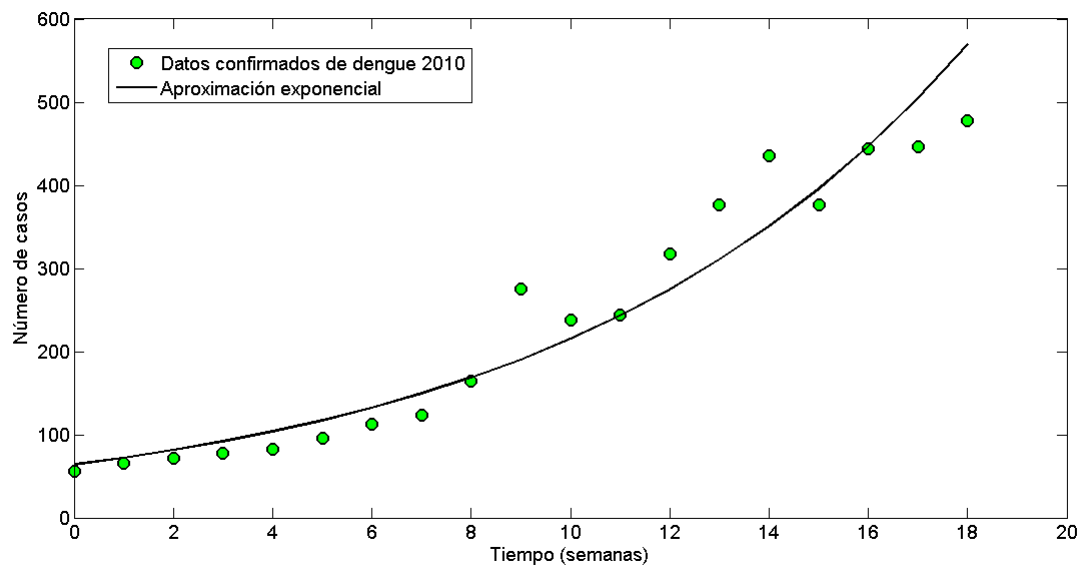


Figura 6–4: Ajuste de los datos de dengue del año 2010 a la curva exponencial $y(t) = e^{4.1577+0.1215t}$.

Para la epidemia correspondiente al año 2010 la desviación del modelo (Ecuación (4.3)) está dada por:

$$D^2 = \frac{1873 - 119.5}{1873} \times 100\% = 93.69\%,$$

lo que significa que un 93.69% de la variabilidad de los datos es explicada por el modelo. La Figura (6-4) muestra los datos junto con el ajuste que presenta el crecimiento exponencial inicial de la epidemia.

Para el año 2012 se consideraron los datos desde la semana 27 hasta la semana 48 (donde la epidemia alcanza el máximo). De modo que al tiempo cero le corresponden los datos de la semana 27 y al tiempo veintiuno los datos de la semana 48.

```
Call: glm(formula = dengue ~ Time, family = poisson, data = dengue2012)
Coefficients:
(Intercept)      Time
    4.11718      0.07956
Degrees of Freedom: 21 Total (i.e. Null);  20 Residual
Null Deviance:      872.7
Residual Deviance: 38.08      AIC: 191.3
```

Figura 6-5: Salida de R para los datos de dengue correspondientes a la fase inicial de la epidemia del año 2012.

En la Figura 6-6, se observa que la curva correspondiente al número de casos de dengue confirmados en el año 2012 de la semana 27 a la semana 48 se ajusta a una función exponencial de la forma

$$E(Y(t)) = e^{4.11718+0.07956t} = (61.38)e^{0.07956t},$$

por lo que la tasa de crecimiento exponencial para la fase inicial de la epidemia de dengue del año 2012 es $\lambda = 0.07956$ y la condición inicial estimada por la función exponencial es 61.38.

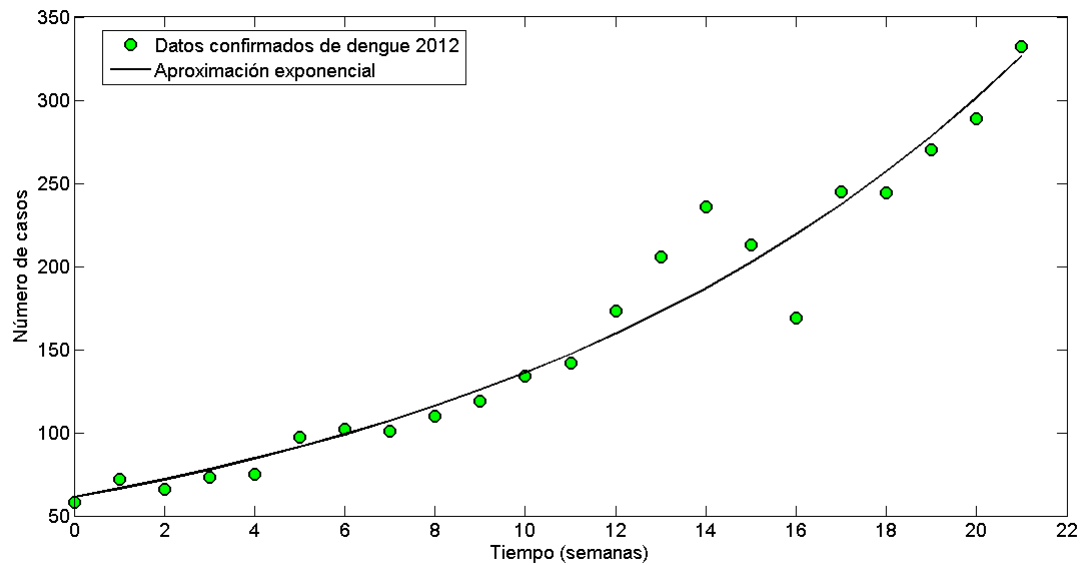


Figura 6-6: Ajuste de los datos de dengue del año 2012 a la curva exponencial $y(t) = e^{4.11718+0.07956t}$.

Para la epidemia correspondiente al año 2012 la desviación del modelo está dada por:

$$D^2 = \frac{872.7 - 38.08}{872.7} \times 100\% = 95.64\%,$$

lo que significa que un 95.64% de la variabilidad de los datos es explicada por el modelo.

6.3. Datos truncados

En la Figura 6-2 que muestra los datos de incidencia semanal para DENV1 y DENV4 en el año 2010 y el período 2012-2013, se observa que en la fase inicial de cada una de las curvas hay una alta frecuencia de valores que se encuentran en niveles bajos de las epidemias o son muy cercanos entre sí (repetidos), lo que podría aumentar el nivel de ruido de los datos afectando la estructura de los errores.

Por consiguiente, se truncan los datos de incidencia, con el objetivo de capturar mejor las curvas de las epidemias y tener estimaciones más acertivas de los parámetros de nuestro interés. Específicamente, se considera como tiempo inicial t_1 del año 2010 a la semana 15 y el tiempo final t_n a la semana 52, por lo que para el año 2010 se tiene un total de 38 datos, correspondientes a 38 semanas.

Durante las 38 semanas se confirmaron 4089 infecciones de DENV1 y 1594 infecciones de DENV4, para un total de 5683 infecciones.

Con respecto a la epidemia iniciada en el año 2012, se toma como tiempo inicial t_1 la semana 27 del año 2012 y tiempo final t_n la semana 17 del año 2013, de modo que para la epidemia del 2012 existen en total 43 datos . En el período correspondiente a esas 43 semanas se confirmaron 4181 infecciones de DENV1 y 1008 infecciones de DENV4, para un total de 5189 casos confirmados.

La Figura (6–7) corresponde a los datos truncados de las incidencias semanales de DENV1 y DENV4 para las epidemias de los años 2010 y 2012.

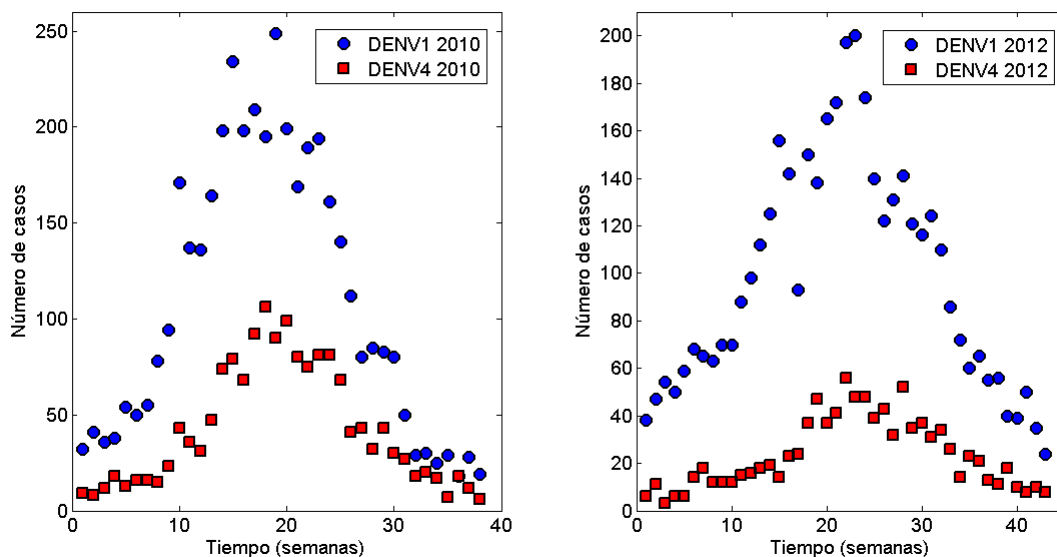


Figura 6–7: Datos truncados de las epidemias correspondientes a los años 2010 y 2012, respectivamente.

6.4. Vector de parámetros a estimar

En nuestro modelo (descrito en la Sección 5.1) el flujo de humanos de la clase epidemiológica susceptibles S , a las clases infecciosas I_1 e I_4 para los serotipos DENV1 y DENV4, depende de la proporción de mosquitos infecciosos $\frac{V_1}{T}$ y $\frac{V_4}{T}$, y de las tasas de transmisión de mosquito a humano, que se denota por β_1 y β_4 para DENV1 y DENV4, respectivamente.

Las tasas de transmisión de mosquito a humano β_i para $i = 1, 4$, son de interés particular, pues el número reproductivo básico $\sqrt{\mathcal{R}_i}$ para cada cepa del virus es directamente proporcional a ese valor, es decir, β_i está relacionada directamente con el número de nuevos infectados de DENV i que puede producir un individuo infeccioso típico de DENV i en una población completamente susceptible. Por ende, las tasas β_i para $i = 1, 4$ influyen en el impacto epidémico de los serotipos DENV1 y DENV4 del dengue sobre la población.

Por otro lado, de acuerdo con la Sección 3.1, el dengue es una enfermedad infecciosa que confiere inmunidad de por vida al serotipo contraído e inmunidad temporal a los serotipos restantes (en nuestro modelo completa). Así que, si una persona no ha experimentado las dos infecciones del virus del dengue bajo estudio en este trabajo, es considerada aún como susceptible a esas cepas del virus. Además, basados en lo expuesto en la Sección 3.1.1, se sabe que el virus del dengue ha estado presente en la población de Puerto Rico desde el año 1963 y que en particular, a partir del año 1981 el DENV1 y DENV4 han coexistido simultáneamente en la isla. De modo que, se puede asumir que no toda la población que reside actualmente en Puerto Rico es susceptible a los serotipos DENV1 y DENV4, por lo cual en nuestro modelo, no es factible considerar la población total de Puerto Rico como susceptibles en el tiempo cero. También se debe tener en cuenta que en esta investigación se está trabajando con datos aislados de dengue, así que la condición $S(0)$ debe ser estimada.

Por las razones anteriormente expuestas, el vector de parámetros que se estimará en este trabajo de investigación es $\vec{\theta} = (\beta_1, \beta_4, S_0)$, donde $\vec{\theta} \in \Theta \subset \mathbb{R}^p$, con $p = 3$ y Θ el espacio de parámetros factibles.

6.5. Estimación por Mínimos Cuadrados

De acuerdo a nuestro modelo (Sistema (5.1)), las soluciones de las ecuaciones $\frac{dI_1(t)}{dt}$ e $\frac{dI_4(t)}{dt}$ nos brindan la prevalencia de la infección $I_1(t)$ e $I_4(t)$ para los

serotipos DENV1 y DENV4, respectivamente. Sin embargo, los datos presentados corresponden a la incidencia semanal de la enfermedad del dengue para cada serotipo. En términos del modelo, las incidencias de DENV1 y DENV4 en el tiempo t_j (bajo el parámetro verdadero $\vec{\theta}_0$) están dadas por la integral en el intervalo $[t_{j-1}, t_j]$ de la velocidad a la que surgen nuevas infecciones, esto es:

$$f_1(t_j; \vec{\theta}_0) = \int_{t_{j-1}}^{t_j} \beta_1 S(t; \vec{\theta}_0) \frac{V_1(t; \vec{\theta}_0)}{T} dt \quad (6.1a)$$

$$f_4(t_j; \vec{\theta}_0) = \int_{t_{j-1}}^{t_j} \beta_4 S(t; \vec{\theta}_0) \frac{V_4(t; \vec{\theta}_0)}{T} dt \quad (6.1b)$$

donde $j = 1, 2, \dots, n$.

Los problemas inversos son considerados en el contexto del sistema dinámico descrito por el Sistema (5.1), incluyendo ahora las variables de conteo para las incidencias $C_1(t)$ y $C_4(t)$ de los serotipos DENV1 y DENV4 de la enfermedad, de modo que se tiene un nuevo sistema de ecuaciones diferenciales no-lineales dado por

$$\frac{dS}{dt} = \mu H - \left(\beta_1 \frac{V_1}{T} + \beta_4 \frac{V_4}{T} + \mu \right) S, \quad (6.2a)$$

$$\frac{dI_i}{dt} = \beta_i S \frac{V_i}{T} - (\gamma_i + \mu) I_i, \quad (6.2b)$$

$$\frac{dR_i}{dt} = \gamma_i I_i - \mu R_i, \quad (6.2c)$$

$$\frac{dL_i}{dt} = \lambda_i M \frac{I_i}{H} - (\phi_i + \delta) L_i, \quad (6.2d)$$

$$\frac{dV_i}{dt} = \phi_i L_i - \delta V_i, \quad (6.2e)$$

$$\frac{dM}{dt} = \delta T - \left(\lambda_1 \frac{I_1}{H} + \lambda_4 \frac{I_4}{H} + \delta \right) M, \quad (6.2f)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = \beta_i S \frac{V_i}{T}, \quad (6.2g)$$

para $i = 1, 4$ y $H = S + I_1 + I_4 + R_1 + R_4$ y $T = M + L_1 + L_4 + V_1 + V_4$.

Una vez formulado nuestro modelo matemático de ecuaciones diferenciales no-lineales, el siguiente paso en la estimación de los parámetros es plantear el modelo estadístico, sin embargo para formular el modelo estadístico se debe saber si los

datos experimentales poseen varianza constante o no-constante. Debido a que en nuestro trabajo es imposible de antemano tener esa información se analizarán los dos modelos estadísticos estudiados en la Sección 4.2, es decir, las metodologías OLS y GLS, utilizando el conjunto de datos, de tal manera que se puedan estimar los parámetros adecuadamente.

Si $\{\vec{Y}_j\}_{j=1}^n$ es una realización de nuestro conjunto de datos, entonces $\vec{Y}_j = (Y_1(t_j), Y_4(t_j))^T$. Por ende, el modelo estadístico asociado a nuestro sistema de ecuaciones diferenciales con vector de parámetros verdadero $\vec{\theta}_0$, es de la forma :

$$Y_i(t_j) = f_i(t_j; \vec{\theta}_0) + f_i(t_j; \vec{\theta}_0)^\rho \mathcal{E}_i(t_j), \quad (6.3)$$

donde $\rho = 0$ para OLS, $\rho = 1$ para GLS, $j = 1, 2, \dots, n$ y los subíndices $i = 1, 4$ indican la presencia de los serotipos DENV1 y DENV4, respectivamente.

En la Sección 4.2, se estableció que \vec{Y}_j representa la forma que pueden tener los datos observados, así que dejando $\vec{f}(t_j; \vec{\theta}_0) = (f_1(t_j; \vec{\theta}_0), f_4(t_j; \vec{\theta}_0))^T$, entonces $\vec{f}(t_j; \vec{\theta}_0) = \mathcal{C}\vec{z}(t_j; \vec{\theta}_0)$ siendo \vec{z} el vector de las variables del Sistema (6.2). Es decir,

$$\vec{z} = (S, I_1, I_4, R_1, R_4, L_1, L_4, V_1, V_4, M, C_1, C_4)^T$$

y \mathcal{C} el operador observacional con dimensión $m \times N$, para $m = \dim(f) = 2$ (dos tipos de datos de incidencia correspondientes a DENV1 y DENV4) y $N = 12$ (número de variables del modelo matemático), esto es,

$$\mathcal{C} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}_{2 \times 12}. \quad (6.4)$$

Por otro lado, los vectores $\vec{\mathcal{E}}_j = (\mathcal{E}_1(t_j), \mathcal{E}_4(t_j))^T$ son las variables aleatorias independientes que representan los errores entre los resultados del modelo matemático y los datos observados.

Si las incidencias de DENV1 y DENV4 están definidas por las Ecuaciones (6.1a) y (6.1b) respectivamente en el tiempo t_j , entonces los valores de $\vec{f}(t_j, \vec{\theta}_0)$ están dados por:

$$\begin{aligned} \vec{f}(t_j; \vec{\theta}_0) &= \begin{cases} \left[C_1(t_1) & C_4(t_1) \right]^T & \text{si } j = 1 \\ \left[C_1(t_j) - C_1(t_{j-1}) & C_4(t_j) - C_4(t_{j-1}) \right]^T, & \text{si } 2 \leq j \leq n \end{cases} \\ &= \begin{cases} \mathcal{C}\vec{z}(t_1; \vec{\theta}_0) & \text{si } j = 1 \\ \mathcal{C}(\vec{z}(t_j; \vec{\theta}_0) - \vec{z}(t_{j-1}; \vec{\theta}_0)), & \text{si } 2 \leq j \leq n \end{cases}. \end{aligned}$$

Se reescribe la matriz \mathcal{C} como

$$\mathcal{C} = \begin{bmatrix} \mathcal{C}_1 \\ \mathcal{C}_4 \end{bmatrix},$$

donde \mathcal{C}_1 y \mathcal{C}_4 son los vectores filas de la Matriz (6.4). Por lo cual se tiene que

$$f_1(t_j; \vec{\theta}) = \begin{cases} \mathcal{C}_1 \vec{z}(t_1; \vec{\theta}), & \text{si } j = 1 \\ \mathcal{C}_1 (\vec{z}(t_j; \vec{\theta}) - \vec{z}(t_{j-1}; \vec{\theta})), & \text{si } 2 \leq j \leq n \end{cases},$$

$$f_4(t_j; \vec{\theta}) = \begin{cases} \mathcal{C}_4 \vec{z}(t_1; \vec{\theta}), & \text{si } j = 1 \\ \mathcal{C}_4 (\vec{z}(t_j; \vec{\theta}) - \vec{z}(t_{j-1}; \vec{\theta})), & \text{si } 2 \leq j \leq n \end{cases}.$$

6.5.1. Proceso de estimación utilizando OLS

La estimación de $\vec{\theta}_0$ utilizando OLS se hace minimizando la Ecuación (4.9), que en nuestro caso ($m = 2$) se observa como:

$$J_{OLS}(\vec{\theta}) = \sum_{j=1}^n \frac{1}{\sigma_1^2} \left| Y_{j,1} - f_1(t_j; \vec{\theta}) \right|^2 + \sum_{j=1}^n \frac{1}{\sigma_4^2} \left| Y_{j,4} - f_4(t_j; \vec{\theta}) \right|^2. \quad (6.5)$$

La función $J_{OLS}(\vec{\theta})$ depende de los valores σ_1^2 y σ_4^2 que son desconocidos, pues son los que miden la varianza de los errores. Para su estimación se define $\psi = (\vec{\theta}, \sigma_1, \sigma_4)$,

donde $\vec{\theta} = (\beta_1, \beta_4, S_0)$ y se emplea una aproximación iterativa, dada por el siguiente algoritmo [5, 18, 55]:

1. Se suponen estimaciones iniciales para $\sigma_1^{(0)}$ y $\sigma_4^{(0)}$ (donde el superíndice indica la iteración).
2. Se minimiza la función objetivo $J_{OLS}(\vec{\theta})$ para el vector $\vec{\theta}$, esto es

$$\hat{\theta}^{(0)} = \arg \min_{\vec{\theta} \in \Theta} \sum_{j=1}^n \frac{1}{(\sigma_1^{(0)})^2} \left| Y_{j,1} - f_1(t_j; \vec{\theta}) \right|^2 + \sum_{j=1}^n \frac{1}{(\sigma_4^{(0)})^2} \left| Y_{j,4} - f_4(t_j; \vec{\theta}) \right|^2.$$

3. Se calculan $\sigma_1^{(1)}$ y $\sigma_4^{(1)}$ por la fórmula dada en la Ecuación (4.17)

$$\hat{\sigma}_i^{(1)} = \left(\frac{1}{n-p} \sum_{j=1}^n \left| Y_{j,i} - f_i(t_j; \hat{\theta}^{(0)}) \right|^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad \text{donde } i = 1, 4.$$

4. Se repiten los pasos 2 y 3 hasta que $\left| \|\hat{\psi}^{(k)}\| - \|\hat{\psi}^{(k-1)}\| \right| \leq 10^{-5}$ donde $\hat{\psi} = (\hat{\theta}, \hat{\sigma}_1, \hat{\sigma}_4)$ y 10^{-5} es la tolerancia deseada para la convergencia.

Por otra parte, la Ecuación (4.23) aproxima la matriz de covarianza Σ_0^n para OLS, que en nuestro modelo tiene la siguiente forma:

$$\Sigma_0^n(\hat{\theta}_{OLS}) \approx \left[\frac{1}{\hat{\sigma}_1^2} X_1^T(\hat{\theta}_{OLS}) X_1(\hat{\theta}_{OLS}) + \frac{1}{\hat{\sigma}_4^2} X_4^T(\hat{\theta}_{OLS}) X_4(\hat{\theta}_{OLS}) \right]_{3 \times 3}^{-1},$$

donde la matriz $X_i(\vec{\theta})$ es la matriz de sensibilidad descrita en la Ecuación (4.22).

Las entradas $X_i(\vec{\theta})(j, k)$ de $X_i(\vec{\theta})$ están dadas por

$$X_i(\hat{\theta}_{OLS})(j, k) = \frac{\partial f_i(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_k} = \begin{cases} c_i \frac{\partial \vec{z}(t_1; \vec{\theta})}{\partial \theta_k}, & \text{si } j = 1 \\ c_i \left(\frac{\partial \vec{z}(t_j; \vec{\theta})}{\partial \theta_k} - \frac{\partial \vec{z}(t_{j-1}; \vec{\theta})}{\partial \theta_k} \right), & \text{si } 2 \leq j \leq n \end{cases}$$

siendo en este caso $k = 1, 2, 3$, debido a que se estimarán tres parámetros en el vector $\vec{\theta}$.

6.5.2. Proceso de estimación utilizando GLS

Análogo al proceso de estimación de $\vec{\theta}_0$ con la metodología OLS, la estimación de del vector de parámetros utilizando GLS se realiza minimizando la Ecuación (4.27),

que en nuestro caso está dada por

$$J_{GLS}(\vec{\theta}) = \sum_{j=1}^n \frac{w_{j,1}}{\sigma_1^2} \left| Y_{j,1} - f_1(t_j; \vec{\theta}) \right|^2 + \sum_{j=1}^n \frac{w_{j,4}}{\sigma_4^2} \left| Y_{j,4} - f_4(t_j; \vec{\theta}) \right|^2, \quad (6.6)$$

donde $w_{i,j} = \frac{1}{f_i^2(t_j; \vec{\theta})}$, son los pesos discutidos en la Sección 4.2.2 para $i = 1, 4$.

Puesto que a Ecuación (6.6) depende de los valores σ_1^2 y σ_4^2 que son desconocidos.

Para su estimación se define $\psi = (\vec{\theta}, \sigma_1, \sigma_4)$, donde $\vec{\theta} = (\beta_1, \beta_4, S_0)$ y se utiliza la siguiente aproximación iterativa [5, 18, 55]:

1. Se suponen estimaciones iniciales para $\sigma_1^{(0)}$ y $\sigma_4^{(0)}$ (donde el superíndice indica la iteración).
2. Se minimiza la función objetivo $J_{GLS}(\vec{\theta})$ para el vector $\vec{\theta}$, es decir

$$\hat{\theta}^{(0)} = \arg \min_{\vec{\theta} \in \Theta} \sum_{j=1}^n \frac{w_{j,1}}{(\sigma_1^{(0)})^2} \left| Y_{j,1} - f_1(t_j; \vec{\theta}) \right|^2 + \sum_{j=1}^n \frac{w_{j,4}}{(\sigma_4^{(0)})^2} \left| Y_{j,4} - f_4(t_j; \vec{\theta}) \right|^2$$

3. Se Calcula $\sigma_1^{(1)}$ y $\sigma_4^{(1)}$ de acuerdo con la Ecuación (4.32)

$$\hat{\sigma}_i^{(1)} = \left(\frac{1}{n-p} \sum_{j=1}^n w_{j,i} \left| Y_{j,i} - f_i(t_j; \hat{\theta}^{(0)}) \right|^2 \right)^{\frac{1}{2}}, \quad \text{donde } i = 1, 4.$$

Los procesos iterativos descritos en estas secciones se realizaron a través del algoritmo Nelder-Mead Simplex [36], utilizando la función *fminsearch* del programa MATLAB 7.7.0.259 (R2008b, The Math Works).

6.5.3. Aproximación de la matriz de covarianza

De la Sección 4.3, se tiene que si $U = \frac{\partial \vec{z}}{\partial \vec{\theta}}$ entonces $\frac{dU}{dt} = \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{z}} U + \frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{\theta}}$, donde

$$\vec{g} = \left(\frac{dS}{dt}, \frac{dI_1}{dt}, \frac{dI_4}{dt}, \frac{dR_1}{dt}, \frac{dR_4}{dt}, \frac{dL_1}{dt}, \frac{dL_4}{dt}, \frac{dV_1}{dt}, \frac{dV_4}{dt}, \frac{dM}{dt}, \frac{dC_1}{dt}, \frac{dC_4}{dt} \right)^T,$$

$$\frac{\partial \vec{g}}{\partial \vec{z}} = \begin{bmatrix} \frac{\partial (\frac{dS}{dt})}{\partial S} & \frac{\partial (\frac{dS}{dt})}{\partial I_1} & \cdots & \frac{\partial (\frac{dS}{dt})}{\partial C_4} \\ \frac{\partial (\frac{dI_1}{dt})}{\partial S} & \frac{\partial (\frac{dI_1}{dt})}{\partial I_1} & \cdots & \frac{\partial (\frac{dI_1}{dt})}{\partial C_4} \\ \vdots & \vdots & \cdots & \vdots \\ \frac{\partial (\frac{dC_4}{dt})}{\partial S} & \frac{\partial (\frac{dC_4}{dt})}{\partial I_1} & \cdots & \frac{\partial (\frac{dC_4}{dt})}{\partial C_4} \end{bmatrix}_{12 \times 12}, \quad \frac{\partial \vec{g}}{\partial \theta} = \begin{bmatrix} \frac{\partial (\frac{dS}{dt})}{\partial \beta_1} & \frac{\partial (\frac{dS}{dt})}{\partial \beta_4} & \frac{\partial (\frac{dS}{dt})}{\partial S_0} \\ \frac{\partial (\frac{dI_1}{dt})}{\partial \beta_1} & \frac{\partial (\frac{dI_1}{dt})}{\partial \beta_4} & \frac{\partial (\frac{dI_1}{dt})}{\partial S_0} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial (\frac{dC_4}{dt})}{\partial \beta_1} & \frac{\partial (\frac{dC_4}{dt})}{\partial \beta_4} & \frac{\partial (\frac{dC_4}{dt})}{\partial S_0} \end{bmatrix}_{12 \times 3}$$

y

$$U = \begin{bmatrix} \frac{\partial S}{\partial \beta_1} & \frac{\partial S}{\partial \beta_4} & \frac{\partial S}{\partial S_0} \\ \frac{\partial I_1}{\partial \beta_1} & \frac{\partial I_1}{\partial \beta_4} & \frac{\partial I_1}{\partial S_0} \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial C_1}{\partial \beta_1} & \frac{\partial C_1}{\partial \beta_4} & \frac{\partial C_1}{\partial S_0} \\ \frac{\partial C_4}{\partial \beta_1} & \frac{\partial C_4}{\partial \beta_4} & \frac{\partial C_4}{\partial S_0} \end{bmatrix}_{12 \times 3}.$$

Resolviendo numéricamente (desde $t = 0$ hasta $t = t_n$) el Sistema de Ecuaciones (6.2), junto con la ecuación diferencial para $U(t)$ y tomando como condición inicial para $U(t)$

$$U(0) = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}_{12 \times 3},$$

se tiene que la matriz de sensibilidad $X_i(\vec{\theta}) = [X_i(\vec{\theta})(j, k)]_{n \times 3}$ para $i = 1, 4$ está dada por

$$\begin{aligned} X_i(\vec{\theta})(j, k) &= \begin{cases} \mathcal{C}_i U(:, k)(t_1), & \text{si } j = 1 \\ \mathcal{C}_i (U(:, k)(t_j) - U(:, k)(t_{j-1})), & \text{si } 2 \leq j \leq n \end{cases} \\ &= \begin{cases} u(h, k)(t_1), & \text{si } j = 1 \\ u(h, k)(t_j) - u(h, k)(t_{j-1}), & \text{si } 2 \leq j \leq n \end{cases} \end{aligned}$$

donde las $u(j, k)$ son las entradas de la matriz U , $k = 1, 2, 3$, $h = 11$ cuando $i = 1$ y $h = 12$ cuando $i = 4$, correspondiendo a la Ecuación (6.2g) que brinda las incidencias.

Para validar los supuestos de los dos modelos estadísticos (OLS y GLS) se utilizaran los gráficos de residuales de los errores, de modo que la estimación del parámetro $\vec{\theta} = (\beta_1, \beta_4, S_0)$ sea la adecuada.

6.6. Parámetros fijos del modelo

Los parámetros y valores iniciales para una enfermedad transmitida por vectores típicamente son difíciles de encontrar en la literatura, debido la falta de estudios de campo que den información detallada de los mismos. Además, muchos de los parámetros que determinan el impacto de la enfermedad están afectados por condiciones geográficas propias de cada región. Por consiguiente, algunos valores utilizados para los parámetros fijos de nuestro modelo son basados en suposiciones, mientras que otros fueron hallados en la literatura existente.

Se asume también, que las cepas DENV1 y DENV4 son idénticas en cuanto a su comportamiento epidemiológico, es decir, los valores numéricos de los parámetros del proceso epidemiológico de los dos serotipos son tomadas como iguales. La tabla 6-1 resume estos valores, es decir, todos los parámetros que serán fijos excepto los que se estimarán a través de este estudio.

Definición	Parámetro	Valor
Número promedio de picaduras del mosquito	b	7×0.63
Probabilidades de contagio de humano a mosquito	P_{T_i}	0.75
Tasa de transmisión de humano a mosquito	$\lambda_i = b \times P_{T_i}$	3.3075
Tasa recuperación para humanos	γ_i	$\frac{7}{4.5}$
Tasa de progresión de mosquitos latentes a infecciosos	ϕ_i	$\frac{7}{8}$
Tasa de nacimiento y muerte natural en humanos	μ	$\frac{1}{79 \times 52}$
Tasa de nacimiento y muerte natural en mosquitos	δ	$\frac{7}{10}$

Tabla 6–1: Parámetros asignados.

Número promedio de Picaduras (b):

En el año 2000, Scott *et al.* estimaron el número de comidas de sangre humana por día del *Aedes Aegypti* en Puerto Rico como 0.63 [52]. Este análisis fue llevado a cabo al utilizar muestras recolectadas semanalmente de mosquitos *Aedes Aegypti* (1675 en total) en el interior y exterior de casas en una zona residencial de San Juan-Puerto Rico durante dos años. De modo que de acuerdo a este estudio durante una semana una hembra del *Aedes Aegypti* tiene 4.41 comidas de sangre humana.

Probabilidad de contagio de humano a mosquito (P_{T_i}):

En 1987, Watts *et al.* en un estudio realizado con monos y mosquitos *Aedes Aegypti* infectados con DENV2, encontraron que para los mosquitos infectados con el virus mantenidos a temperaturas de 20°C, 24°C, 26°C y 30°C la tasa de infección variaba de 25 % a 75 %, dependiendo del período de incubación [65]. Particularmente, Newton *et al.* en el año 1992 utilizaron la referencia anterior para establecer las probabilidades de transmisión del dengue de humanos a mosquitos y viceversa como 0.75 [41].

Debido a que no hay un estudio que revele cual es la probabilidad de contagio de un humano infectado con dengue a un mosquito susceptible, de forma similar a Newton se toma este valor fijo como 0.75.

Tasa de transmisión de humano a mosquito λ_i :

El dengue es un virus transmitido a los seres humanos a través de un vector (mosquito). De modo que la tasa de transmisión depende del número promedio de contactos entre el vector y el humano, y de la efectividad de dicho contacto. Por esta razón, en diversos trabajos que modelan la dinámica del dengue, se calcula la tasa de transmisión de humano a mosquito como el número promedio picaduras del mosquito por la probabilidad de contagio de humano a mosquito, es decir, $\lambda_i = b \times P_{T_i} = [9, 17, 57]$, en nuestro caso $\lambda_i = 7 \times 0.63 \times 0.75 = 3.3075$ semanas⁻¹.

Tasa recuperación para humanos (γ_i):

Entidades internacionales de salud como el CDC y la OMS han establecido que las personas infectadas con el virus del dengue pueden transmitir la enfermedad a mosquitos susceptibles durante aproximadamente 4 o 5 días [11, 45], ya que en este tiempo grandes reservas del virus se encuentran en la sangre del humano.

Por otro lado, Gubler *et al.* en 1981 estudiaron la magnitud y duración de la viremia del dengue en 153 pacientes con infección por dengue adquirida naturalmente en Yakarta-Indonesia, estableciendo que la duración de la viremia estaba en un rango de 2 a 12 días, pero que la mayoría de los pacientes tuvieron virus circulante detectable durante 4 o 5 días [27].

De forma similar, Vaughn *et al.* (1997), a través de un estudio realizado con datos del 24 de abril y el 14 de diciembre de 1994 a 60 niños de Bangkok-Tailandia infectados de dengue, encontraron que el número promedio de días de viremia en casos primarios fue de 5.4 y 4.5 días de viremia en los casos secundarios [60].

Basado en estos estudios se fija 4.5 días como el tiempo total de la viremia en humanos, de manera que la tasa de recuperación para los humanos es $\gamma_i = \frac{7}{4.5}$ semanas⁻¹.

Tasa de progresión de mosquitos latentes a infecciosos (ϕ_i):

En un estudio realizado en 1976 por Gubler y Rosen a mosquitos *Aedes albopictus*, infectados con DENV2, concluyeron que la transmisión del virus se puede efectuar

10 días después de la infección oral [26]. Por otro lado, Watts *et al.* establecieron el período de incubación en un rango de 7 a 12 días [65].

Se fija 8 días como el tiempo promedio que puede tardar el cambio de estado de mosquitos latentes a infecciosos. De modo que semanalmente la tasa de incubación extrínseca en nuestro modelo es $\phi_i = \frac{7}{8}$ semanas⁻¹.

Tasa de nacimiento y muerte natural en humanos (μ):

De acuerdo el Grupo Banco Mundial, la esperanza de vida del período 2009 – 2013 para la población de Puerto Rico fue de 79 años [4], de manera que se tiene un promedio de 52×79 semanas de vida. Así que, la tasa de nacimientos y muerte natural para los humanos se fija como $\mu = \frac{1}{52 \times 79}$ semanas⁻¹.

Tasa de nacimiento y muerte natural en mosquitos (δ):

La supervivencia de los mosquitos adultos depende de muchas variables, incluyendo su nutrición durante el estado larval y de adulto, la temperatura y la depredación.

A partir de estudios de campo en Kenia en el 1977, McDonald encontró que la probabilidad de supervivencia diaria de las hembras adultas de *Aedes Aegypti* doméstica fue de 0.89, correspondiente a una esperanza de vida de 9.2 días [37].

Por otro lado en 1998, Lynda E. Muir y Brian H. Kay calcularon el promedio de expectativa de vida del mosquito como $\frac{1}{-\ln(PDS)}$, donde *PDS* es la probabilidad diaria de supervivencia. Ellos mediante estudios experimentales con *Aedes Aegypti* en el Norte de Australia establecieron un rango de 0.855-0.908 para *PDS* en mosquitos hembras, de modo que la expectativa de vida para hembras estaría entre 6.38 y 10.36 días [40].

Debido a que existen diversos factores que influyen en la expectativa de vida de los mosquitos y puesto que no hay valores encontrados para Puerto Rico, se utiliza como punto de referencia los valores establecidos en estos dos estudios, exactamente se considera la expectativa de vida de mosquitos como 10 días. De modo que la tasa

de muerte natural (δ) semanalmente en mosquitos para nuestro modelo será

$$\delta = \frac{7}{10} \text{semanas}^{-1}.$$

6.7. Condiciones iniciales del modelo

Las condiciones iniciales del modelo para las incidencias de DENV1 y DENV4 son tomadas directamente de los datos suministrados por el Sistema de Vigilancia Pasiva del Dengue del Departamento de Salud de Puerto Rico. Puesto que en el tiempo cero la incidencia de una enfermedad es igual a la prevalencia, se toma $C_1(0) = I_1(0)$ y $C_4(0) = I_4(0)$.

En el modelo se considera que en el tiempo cero no hay individuos recuperados de DENV1 o DENV4, es decir $R_1(0) = 0$ y $R_4(0) = 0$.

Con respecto a las clases epidemiológicas del mosquitos infectados, en el año 2000 Focks *et al.* estudiaron la relación de pupas de *Aedes Aegypti* por persona en el medio ambiente para algunas zonas donde el dengue es endémico. Particularmente, para el caso de Puerto Rico establecieron que el número de pupas de *Aedes Aegypti* por persona en Mayagüez a una temperatura de 26.6°C es de 1.73 y que para San Juan el número de pupas de *Aedes Aegypti* por persona a una temperatura de 27.8°C es de 2.75. En este trabajo se toma el número de pupas de *Aedes Aegypti* por persona como el promedio de los dos valores anteriormente citados, es decir, 2.24. De modo que, en el tiempo cero el número de mosquitos infectados para cada serotipo es 2.24 multiplicado por el número de personas infectadas en el tiempo cero, esto es, $V_1(0) = 2.24 \times C_1(0)$ y $V_4(0) = 2.24 \times C_4(0)$.

Además, en el tiempo inicial se considera como cero al número de mosquitos con la infección de DENV1 o DENV4 en modo latente, es decir $L_1(0) = L_4(0) = 0$.

La Tabla 6-2 resume los valores para las condiciones iniciales del modelo.

Definición	Símbolo	Año 2010	Año 2012
Número inicial de individuos infectados con DENV1	$I_1(0)$	32	38
Número inicial de individuos infectados con DENV4	$I_4(0)$	9	6
Número inicial de individuos Recuperados de DENV1	$R_1(0)$	0	0
Número inicial de individuos Recuperados de DENV4	$R_4(0)$	0	0
Número inicial de mosquitos Susceptibles	$V(0)$	10000×2.24	10000×2.24
Número inicial de mosquitos infectados latentes con DENV1	$L_1(0)$	0	0
Número inicial de mosquitos infectados latentes con DENV4	$L_1(0)$	0	0
Número inicial de mosquitos infectados con DENV1	$V_1(0)$	$I_1(0) \times 2.24 = 71.8$	$I_1(0) \times 2.24 = 120.96$
Número inicial de mosquitos infectados con DENV4	$V_4(0)$	$I_4(0) \times 2.24 = 85.12$	$I_4(0) \times 2.24 = 6.72$

Tabla 6–2: Condiciones iniciales.

6.8. Prueba del algoritmo

Antes de aplicar el algoritmo a los datos experimentales, se explora la rutina con datos simulados, de manera que puedan representar los datos de vigilancia de la enfermedad. A través de este examen se prueba la convergencia de las estimaciones $\hat{\theta}$ del vector de parámetros $\vec{\theta}_0$ y se explora la fiabilidad del algoritmo, y por tanto de las estimaciones, al introducir el error en las observaciones. Esta prueba también puede sugerir una mala interpretación de los datos de vigilancia si el algoritmo da resultados que difieren drásticamente cuando se utilizan los datos observados, en comparación con los datos generados. Así, este procedimiento nos proporciona un medio para evitar los errores comunes durante el proceso de estimación [55].

Se ilustra la metodología de OLS y GLS e investiga su rendimiento utilizando datos sintéticos, para ello se resuelve el Sistema (6.2) con vector de parámetros $\psi_0 = (\vec{\theta}_0, \sigma_1, \sigma_4)$, donde $\vec{\theta}_0 = (\beta_1, \beta_4, S_0)$. Luego, se construye un conjunto de datos $\{f_1(t_j, \vec{\theta}_0)\}_{j=1}^n$ y $\{f_4(t_j, \vec{\theta}_0)\}_{j=1}^n$ mediante la adición de ruido aleatorio a la predicción del modelo de incidencia. El proceso iterativo de estimación de mínimos cuadrados

(Sección 6.5), se inicia con un vector de parámetros inicial $\hat{\psi}$ que está perturbado ligeramente de ψ_0 . Si el procedimiento de estimación está funcionando bien, el estimado $\hat{\psi}_0$ debe converger rápidamente al vector “verdadero” de parámetros. Se observaron los errores estándar para evaluar la capacidad del algoritmo para calcular que vector de parámetros se usó en el conjunto de datos [13, 55].

6.8.1. Datos sintéticos con varianza constante

Los datos fueron generados con $n = 40$, con los parámetros fijos mostrados en la Tabla 6–1, para condiciones iniciales $I_1(0) = 32$ e $I_4(0) = 9$ y con vector de parámetros “verdadero” $\vec{\theta}_0 = (1.15, 1.15, 10000)$.

En caso de OLS se considera un modelo estadístico con varianza constante de la forma [55]:

$$Y_i(t_j) = f_i(t_j; \vec{\theta}_0) + \varphi_i \mathcal{E}_i(t_j), \quad (6.7)$$

donde φ_i está definida como

$$\varphi_i = \frac{k}{100} \times \text{promedio}(Y_i(t_j))$$

y los $\mathcal{E}_i(t_j)$ son variables aleatorias con distribución normal estándar ($\mathcal{E}_i(t_j) \sim \mathcal{N}(0, 1)$), de modo que $\text{Var}(Y_i(t_j)) = \varphi_i^2 \sigma_i^2$, para $i = 1, 4$ y $j = 1, 2, \dots, 40$.

De esta forma, el ruido adicionado a los datos está determinado por nuestras observaciones y el multiplicador k nos permite controlar la varianza del ruido. Los valores de k que se utilizan para variar el nivel de ruido de los datos sintéticos son $k = 1, 5, 10$. La notación *SE* indica el error estándar y la notación *IC* se refiere al intervalo de confianza.

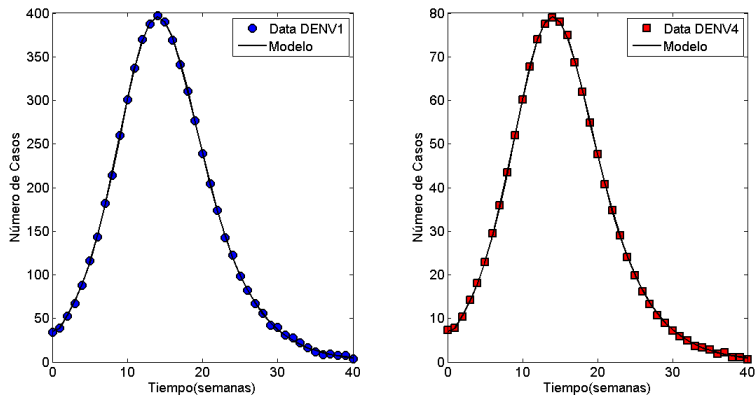
Los estimados obtenidos al utilizar el estimador OLS (Modelo (6.7)) con datos generados con varianza constante, se encuentran en la Tabla 6–3. En las Figuras 6–8, 6–9 y 6–10, que muestran los ajustes de las curvas de incidencia del modelo, se puede notar que a medida que el nivel de ruido aumenta el ajuste del modelo a la data

sintética es menos exacto, lo que significa que a menor error en los datos, mejor ajuste del modelo.

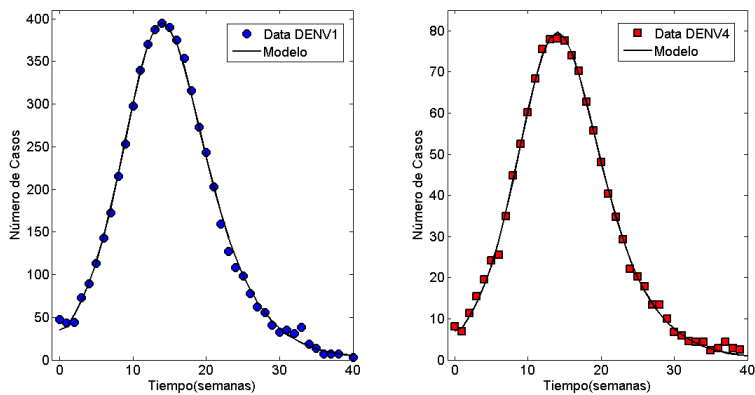
Por otra parte, se observa que el procedimiento de estimación es confiable para todos los parámetros, ya que los valores estimados de los parámetros ($\hat{\psi}_{OLS}$) están cerca de su valor verdadero (ψ_0) y los errores estándar son considerablemente pequeños, además las gráficas de los residuales se muestran aleatorias para los distintos valores de k (confirmando los supuestos estadísticos). Por otro lado, se observa adicionalmente que los errores estándar aumentan con el ruido añadido, lo que indica que la capacidad de estimación puede depender de la cantidad de error en los datos de observación.

Parámetro	ψ_0	Inicial $\hat{\psi}$	$\hat{\psi}_{OLS}(k = 1)$	$SE(\hat{\theta}_{OLS})(k = 1)$	$IC(\hat{\theta}_{OLS})(k = 1)$
β_1	1.1500	3	1.1506	0.0012	(1.1482 , 1.1531)
β_4	1.1500	3	1.1507	0.0014	(1.1479 , 1.1535)
S_0	10000	15000	9984.29	10.7650	(9962.87 , 10005.72)
σ_1	1.6888	1	1.7580		
σ_4	0.2425	1	0.2438		
Parámetro	ψ_0	Inicial $\hat{\psi}$	$\hat{\psi}_{OLS}(k = 5)$	$SE(\hat{\theta}_{OLS})(k = 5)$	$IC(\hat{\theta}_{OLS})(k = 5)$
β_1	1.1500	3	1.1507	0.0052	(1.1404 , 1.1610)
β_4	1.1500	3	1.1520	0.0058	(1.1404 , 1.1637)
S_0	10000	15000	9967.74	43.3190	(9881.51 , 10053.96)
σ_1	6.685	1	6.8860		
σ_4	1.1506	1	1.2199		
Parámetro	ψ_0	Inicial $\hat{\psi}$	$\hat{\psi}_{OLS}(k = 10)$	$SE(\hat{\theta}_{OLS})(k = 10)$	$IC(\hat{\theta}_{OLS})(k = 10)$
β_1	1.1500	3	1.1448	0.0113	(1.1222 , 1.1674)
β_4	1.1500	3	1.1472	0.0128	(1.1218 , 1.1727)
S_0	10000	15000	10192.97	97.2504	(9999.40 , 10386.54)
σ_1	14.1994	1	15.3080		
σ_4	2.711	1	2.7709		

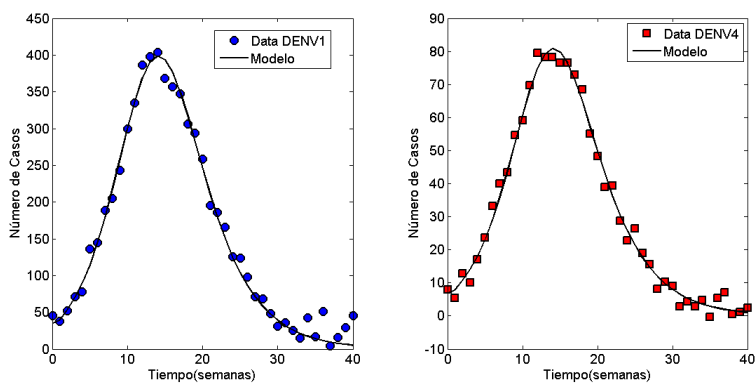
Tabla 6–3: Estimaciones obtenidas utilizando datos sintéticos con varianza constante (OLS) y con $k = 1, 5, 10$, en el nivel de ruido.



(a)

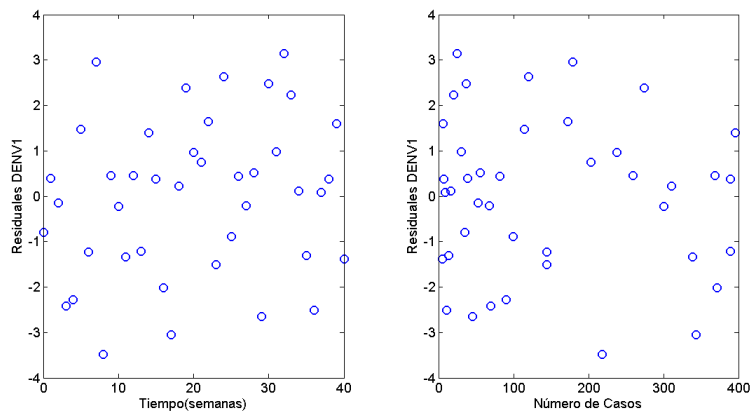


(b)

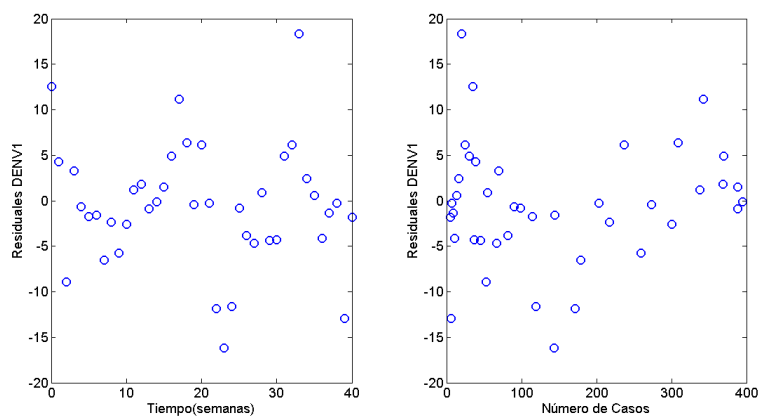


(c)

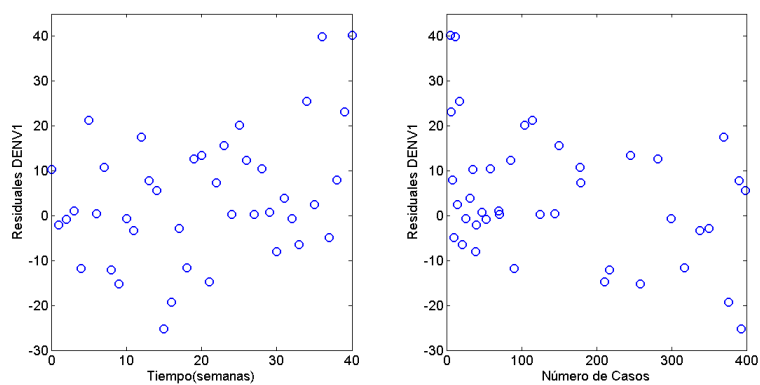
Figura 6–8: Mejor ajuste del modelo aplicando OLS a la data sintética generada utilizando (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$.



(a)

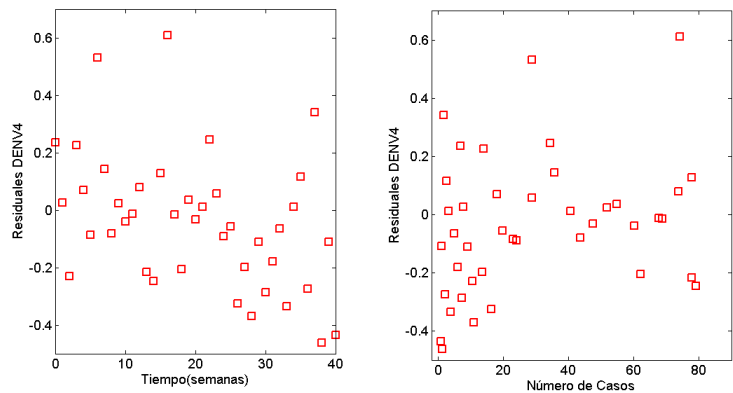


(b)

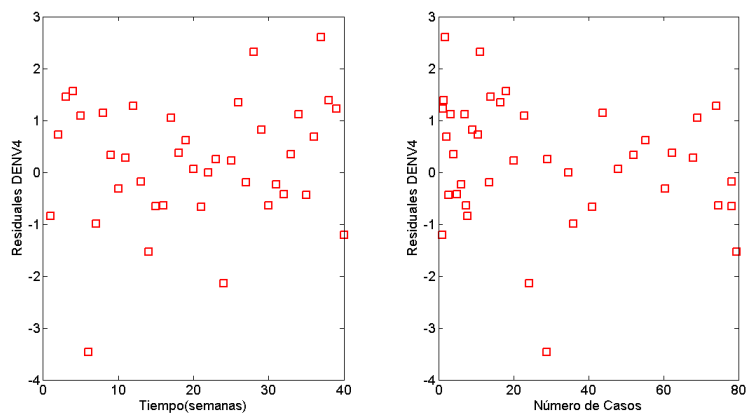


(c)

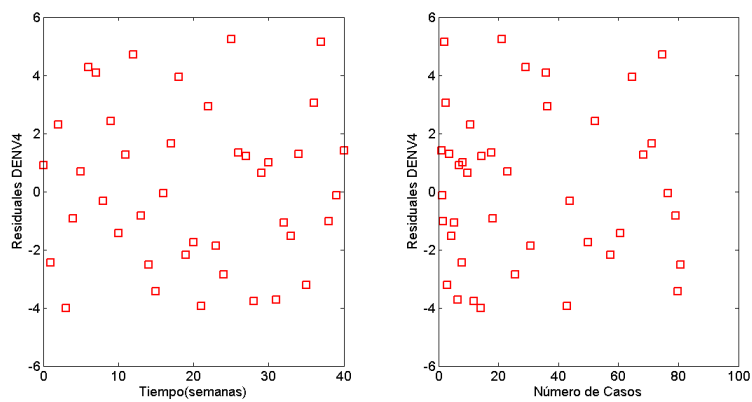
Figura 6–9: Residuales de DENV1 del modelo aplicando OLS a la data sintética generada con (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$.



(a)



(b)



(c)

Figura 6–10: Residuales de DENV4 del modelo aplicando OLS a la data sintética generada con ruido dado por (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$.

6.8.2. Datos sintéticos con varianza no constante

En el caso de GLS los datos también fueron generados con $n = 40$, para los parámetros fijos mostrados en la Tabla 6–1, con condiciones iniciales $I_1(0) = 35$ e $I_4(0) = 7$ y con vector de parámetros “verdadero” $\vec{\theta}_0 = (1.15, 1.15, 10000)$.

En el caso de GLS, se genera un segundo conjunto de datos sintéticos con varianza no constante, teniendo en cuenta el modelo estadístico de la forma [6, 13]

$$Y_i(t_j) = f_i(t_j; \vec{\theta}_0) \left(1 + \frac{k}{100} \mathcal{E}_i(t_j) \right), \quad (6.8)$$

para $i = 1, 4$. y $j = 1, 2, \dots, n$; donde los $\mathcal{E}_i(t_j)$ son variables aleatorias con distribución normal estándar ($\mathcal{E}_{i,j} \sim \mathcal{N}(0, 1)$), de modo que $\text{Var}(Y_i(t_j)) = \frac{k^2}{10000} \sigma_i^2 f_i^2(t_j; \vec{\theta}_0)$.

Los valores de k que se utilizan para variar el nivel de ruido de los datos sintéticos en este caso son $k = 1, 5, 10$. Se recuerda de la Ecuación (4.38) que los residuales modificados del Modelo (6.8) están dados por: $r_i^*(t_j) = \frac{Y_i(t_j) - f_i(t_j; \vec{\theta}_0)}{f_i(t_j; \vec{\theta}_0)}$.

Las estimaciones obtenidas por GLS del vector de parámetros $\vec{\theta}$ con datos generados con varianza no constante se muestran en la Tabla 6.8, mientras que las Figuras 6–11, 6–12 y 6–13 ilustran los ajustes de los datos a las curvas de incidencia del modelo.

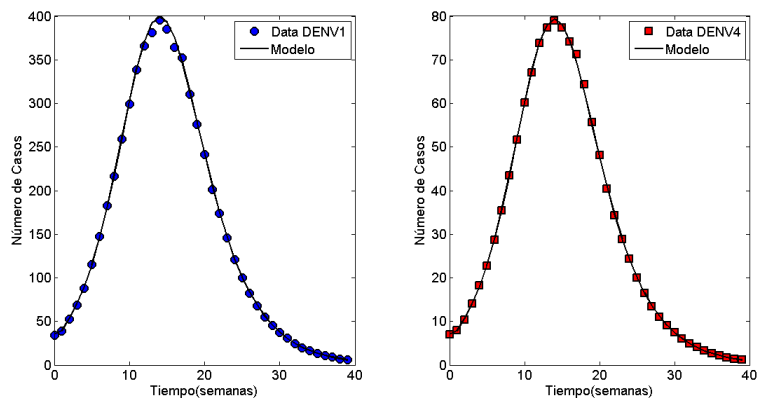
Las estimaciones se muestran confiables para todos los parámetros, puesto que los valores estimados son muy cercanos a los valores reales y los errores estándar son considerablemente pequeños. Se observa que a medida que el ruido aumenta en los datos los valores estimados para el vector de parámetros se alejan del valor verdadero, por ejemplo, para la tasa de transmisión β_1 , cuando $k = 1$ el error en la estimación fue de 0.0002, cuando $k = 5$ el error en la estimación fue de 0.0004 y cuando $k = 10$ el error en la estimación fue de 0.0047. De modo que, a mayor ruido en los datos, menos certeza en la estimación de los parámetros, lo que significa que el error influye en la capacidad de estimación.

Con respecto a las gráficas de los residuales, para los tres valores asignados a k hay aleatoriedad y similarmente a lo ocurrido en el caso de OLS, se observa que

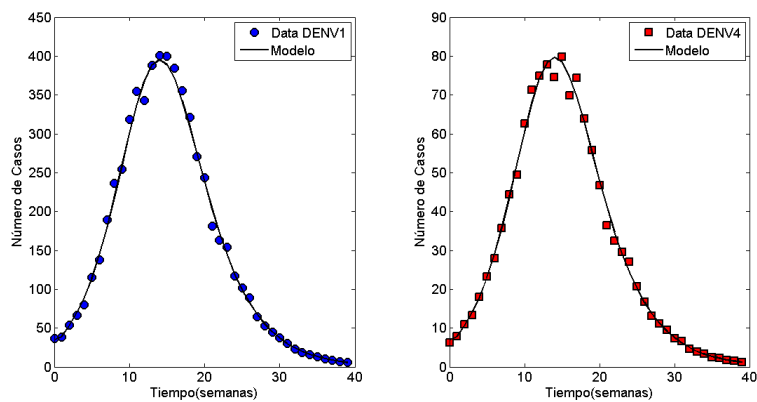
la escala de los residuales y los errores estándar aumentan a medida que se añade más ruido a los datos, inclusive la Figura 6–11 claramente muestra que el ajuste para $k = 10$ es menos bueno que en los otros dos casos, de modo que el ajuste de la solución del modelo a los datos se afecta por el error en los mismos.

Parámetro	ψ_0	Inicial $\hat{\psi}$	$\hat{\psi}_{GLS}(k = 1)$	$SE(\hat{\theta}_{GLS})(k = 1)$	$IC(\hat{\theta}_{GLS})(k = 1)$
β_1	1.15	3	1.1502	0.0017	(1.1468 , 1.1537)
β_4	1.15	3	1.1491	0.0020	(1.1452 , 1.1530)
S_0	10000	15000	10079.93	18.1551	(10033.78 , 10106.09)
σ_1	0.0110	1	0.0145		
σ_4	0.0114	1	0.0023		
Parámetro	ψ_0	Inicial $\hat{\psi}$	$\hat{\psi}_{GLS}(k = 5)$	$SE(\hat{\theta}_{GLS})(k = 5)$	$IC(\hat{\theta}_{GLS})(k = 5)$
β_1	1.15	3	1.1504	0.0062	(1.1381 , 1.1627)
β_4	1.15	3	1.1517	0.0069	(1.1381 , 1.1654)
S_0	10000	15000	9982.47	65.342	(9851.78 , 10113.17)
σ_1	0.0479	1	0.0487		
σ_4	0.0504	1	0.0104		
Parámetro	ψ_0	Inicial $\hat{\psi}$	$\hat{\psi}_{GLS}(k = 10)$	$SE(\hat{\theta}_{GLS})(k = 10)$	$IC(\hat{\theta}_{GLS})(k = 10)$
β_1	1.15	3	1.1547	0.0129	(1.1291 , 1.1803)
β_4	1.15	3	1.1553	0.0143	(1.1268 , 1.1838)
S_0	10000	15000	10285.01	140.0970	(10006.04 , 10563.98)
σ_1	0.1004	1	0.1013		
σ_4	0.1044	1	0.0209		

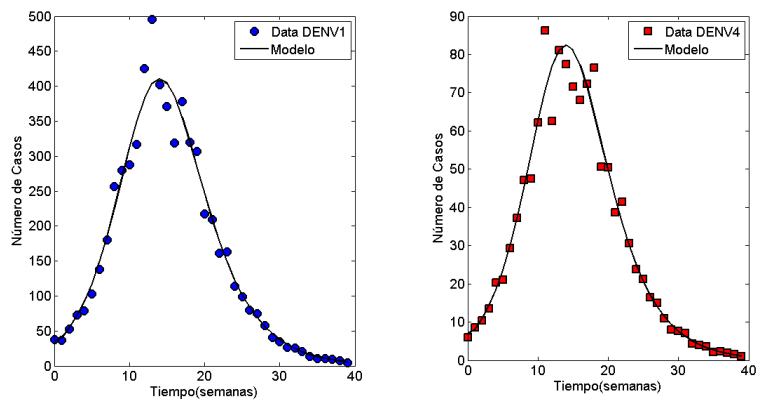
Tabla 6–4: Estimaciones obtenidas utilizando datos sintéticos con varianza no constante (GLS) y con $k = 1, 5, 10$ en el nivel de ruido.



(a)

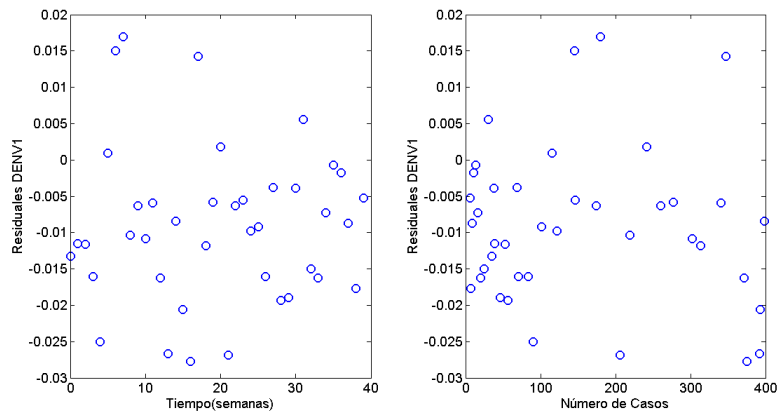


(b)

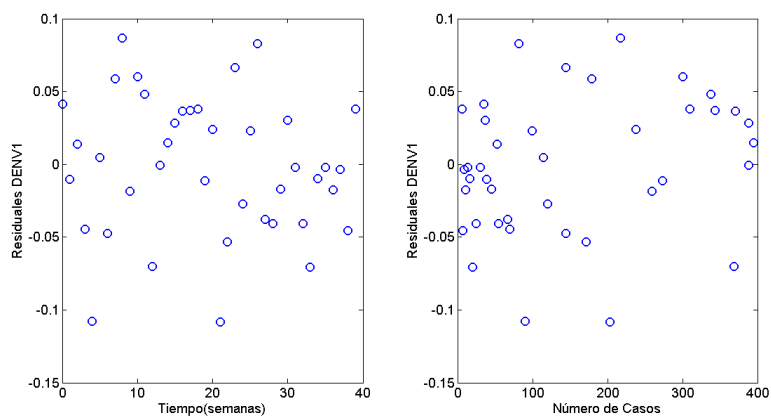


(c)

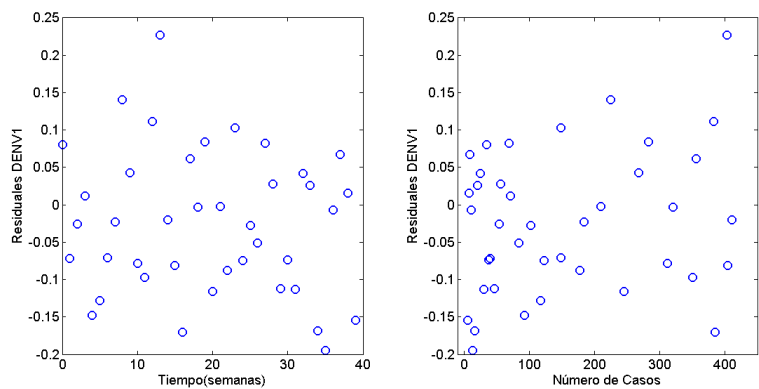
Figura 6–11: Mejor ajuste del modelo aplicando GLS a la data sintética generada (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$.



(a)

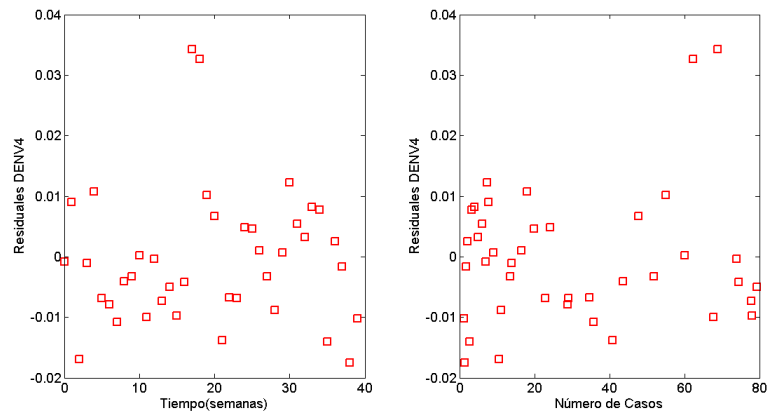


(b)

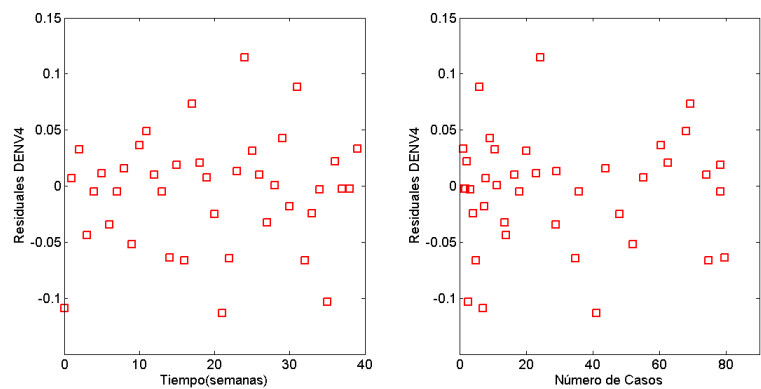


(c)

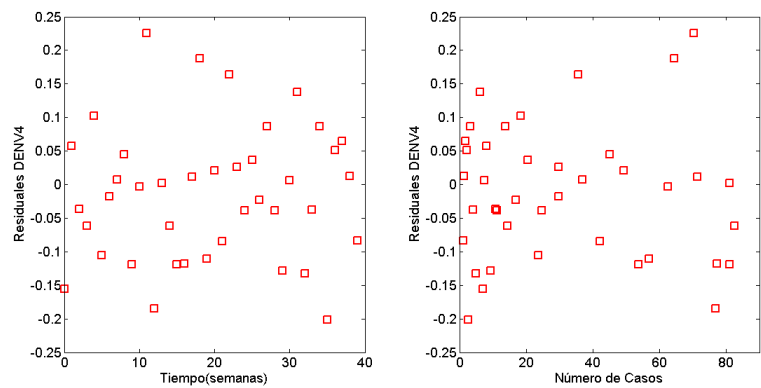
Figura 6–12: Residuales de DENV1 del modelo aplicando GLS a la data sintética generada con (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$.



(a)



(b)



(c)

Figura 6–13: Residuales de DENV4 del modelo aplicando GLS a la data sintética generada con ruido dado por (a) $k = 1$, (b) $k = 5$ y (c) $k = 10$.

6.9. Calibración del modelo y estimación del vector de parámetros $\vec{\theta}_0$

Para encontrar el mejor ajuste posible de nuestro modelo (Sistema (6.2)) a los datos truncados (Figura 6-7) de dengue para las epidemias de los años 2010 y 2012 y estimar el vector de parámetros $\vec{\theta}_0 = (\beta_1, \beta_4, S_0)$, correspondiente a las tasas de transmisión de mosquito a humano y al número de individuos susceptibles en el tiempo cero, se utilizará el procedimiento iterativo de mínimos cuadrados descrito en la Sección 6.5, junto con el conjunto de parámetro fijos de la Tabla 6-1 y las condiciones iniciales de la Tabla 6-2.

Para cada una de las dos epidemias, se analizarán las estimaciones encontradas y el ajuste del modelo usando las metodología de OLS y GLS. Se utilizarán principalmente la observación de las gráficas de residuales y de los errores estándar para validar las estimaciones y verificar que se cumplen los supuestos del modelo estadístico en cada caso.

6.9.1. Estimaciones para dengue 2010 por OLS

Para la estimación de los parámetros mediante la metodología OLS se asume que el conjunto de datos de incidencia de DENV1 y DENV4 tienen varianza constante, así que se considera el Modelo Estadístico (4.6) cuando $m = 2$, es decir,

$$Y_1(t_j) = f_1(t_j; \vec{\theta}_0) + \mathcal{E}_1(t_j), \quad (6.9a)$$

$$Y_4(t_j) = f_4(t_j; \vec{\theta}_0) + \mathcal{E}_4(t_j), \quad (6.9b)$$

para $j = 1, 2, \dots, 38$.

Los resultados obtenidos por OLS para los datos del año 2010 se describen en la Tabla 6-5 y el ajuste del modelo se muestra en la Figura 6-14.

Parámetro	Valor inicial	Estimado	Error Estándar
β_1	2	0.9786	0.0226
β_4	2	1.0252	0.0247
S_0	10000	9414.73	194.3365

Tabla 6-5: Parámetros estimados para el año 2010 usando OLS.

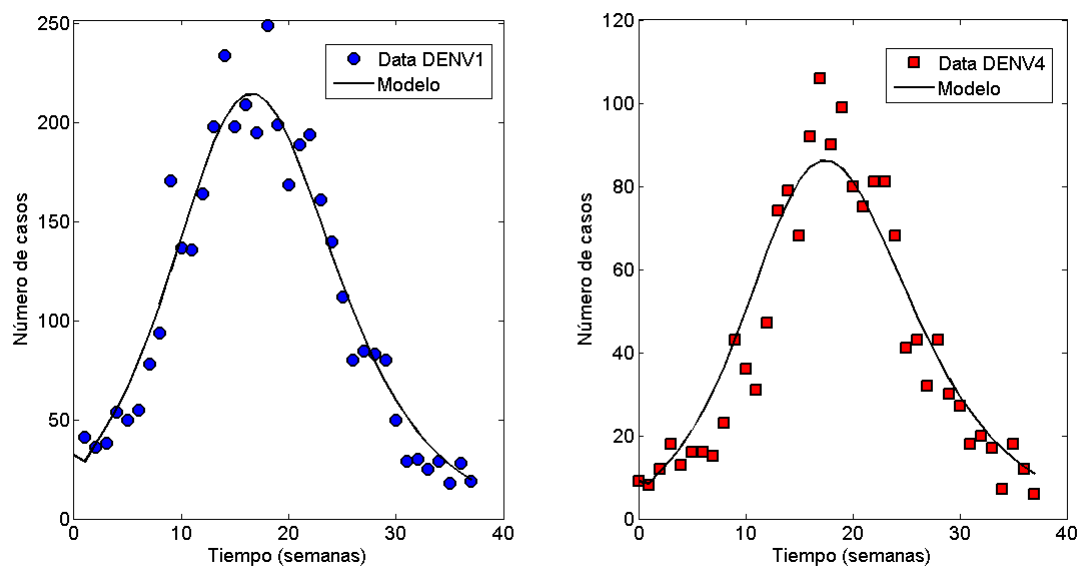


Figura 6-14: Solución ajustada a los datos de dengue del año 2010, usando OLS y los parámetros estimados mostrados en la Tabla 6-5.

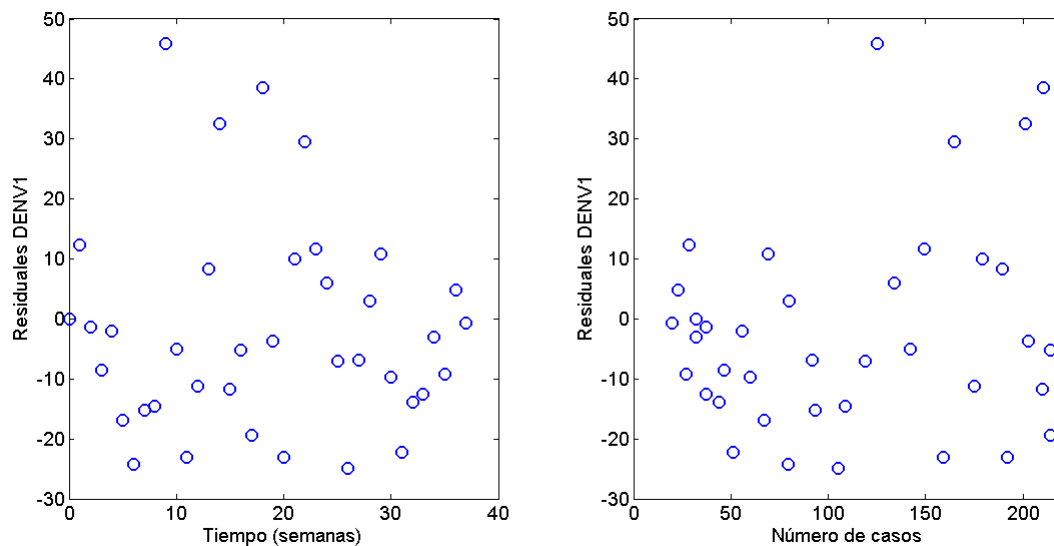


Figura 6–15: Residuales para los datos de DENV1 del año 2010 usando OLS.

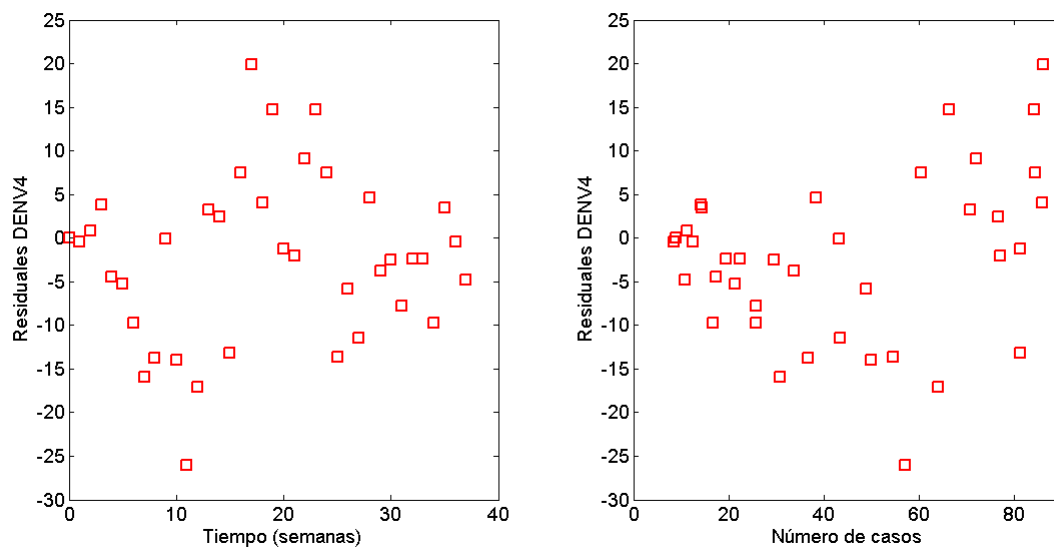


Figura 6–16: Residuales para los datos de DENV4 del año 2010 usando OLS.

6.9.2. Estimaciones para dengue 2010 por GLS

Para la estimación de los parámetros del año 2010 por GLS se asume que el conjunto de datos de incidencia de DENV1 y DENV4 de la epidemia del año 2010 tienen varianzas no constantes, por lo cual se considera el Modelo Estadístico (4.25)

cuando $m = 2$, es decir,

$$Y_1(t_j) = f_1(t_j; \vec{\theta}_0)(1 + \mathcal{E}_1(t_j)),$$

$$Y_4(t_j) = f_4(t_j; \vec{\theta}_0)(1 + \mathcal{E}_4(t_j)),$$

para $j = 1, 2, \dots, 38$.

Las estimaciones de los parámetros para el año 2010 usando la metodología GLS se muestran en la Tabla 6-6 y el ajuste del modelo se muestra en la Figura 6-17.

Parámetro	Valor inicial	Estimado	Error Estándar
β_1	2	0.9859	0.0206
β_4	2	1.0318	0.0229
S_0	10000	9237.92	226.7611

Tabla 6-6: Parámetros estimados para el año 2010 usando GLS.

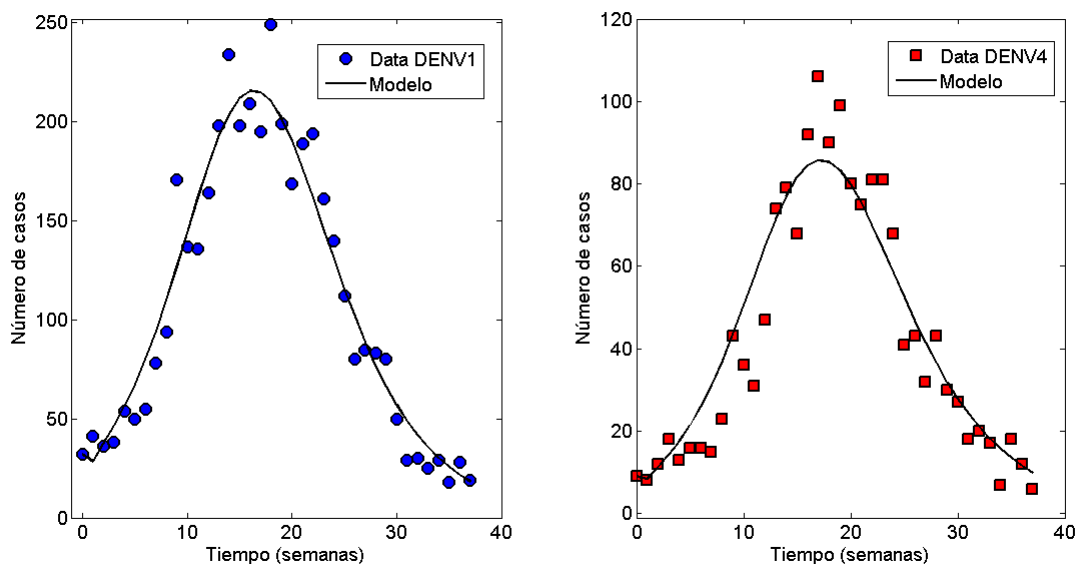


Figura 6-17: Solución ajustada a los datos de dengue del año 2010, usando GLS y los parámetros estimados mostrados en la Tabla 6-6.

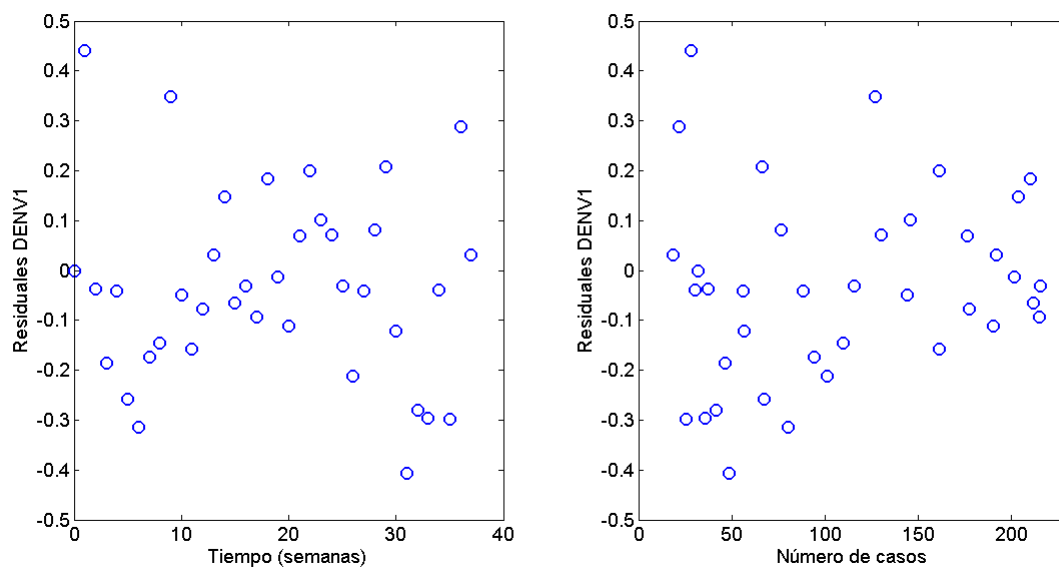


Figura 6–18: Residuales para los datos de DENV1 del año 2010 usando GLS.

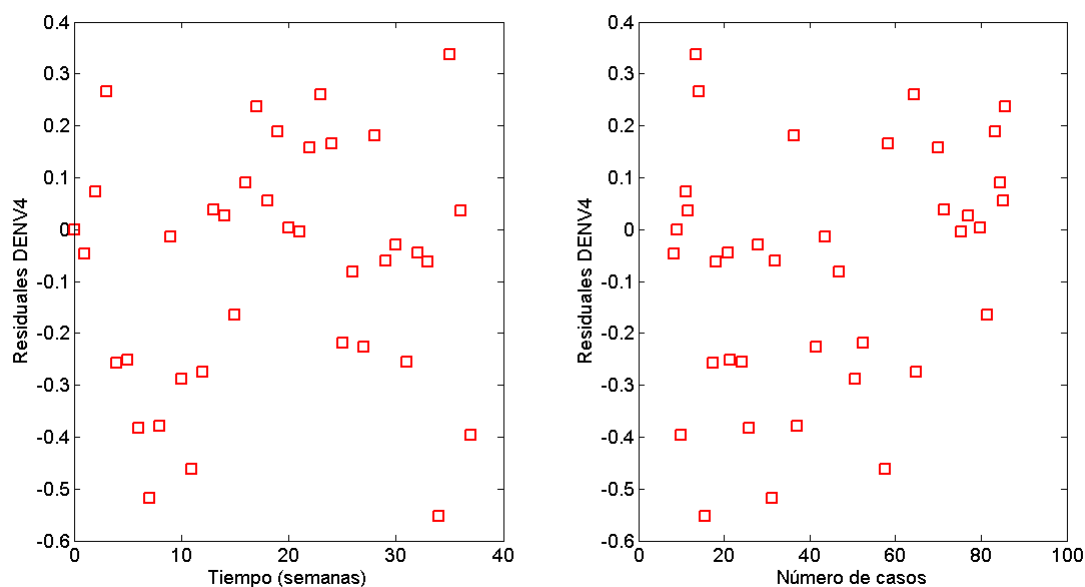


Figura 6–19: Residuales para los datos de DENV4 del año 2010 usando GLS.

6.9.3. Estimaciones para dengue 2012 por OLS

En las estimaciones de los parámetros correspondientes a la epidemia del año 2012 se utilizan los mismos parámetros fijos que se usaron en las estimaciones para el año 2010 (Tabla 6–1).

Los resultados son los siguientes:

Parámetro	Valor inicial	Estimado	Error Estándar
β_1	2	0.8420	0.0240
β_4	2	0.8861	0.0264
S_0	10000	10906.79	276.9274

Tabla 6-7: Parámetros estimados para el año 2012 usando OLS.

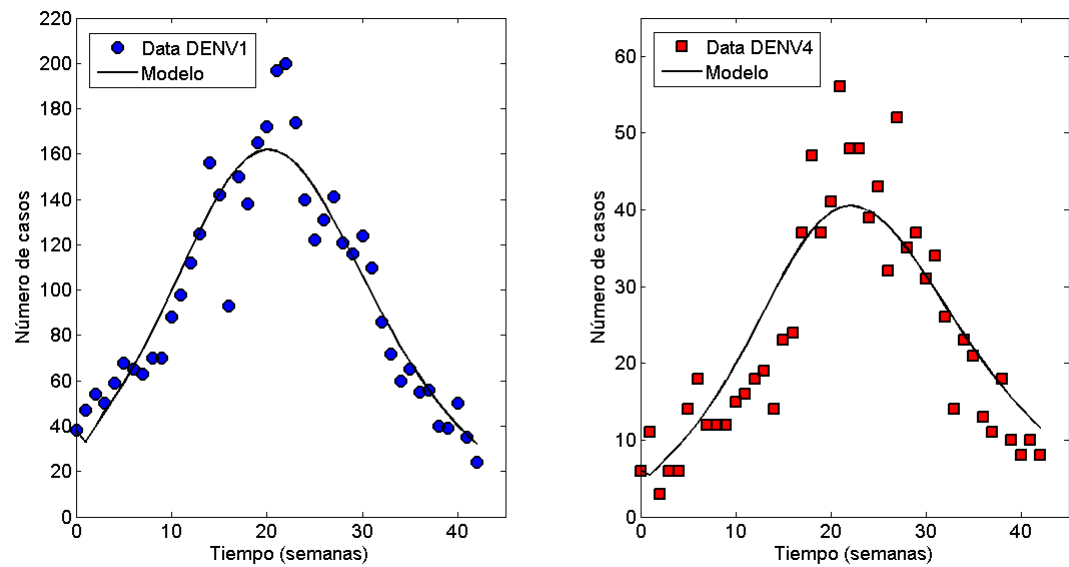


Figura 6-20: Solución ajustada a los datos de dengue del año 2012, usando OLS y los parámetros estimados mostrados en la Tabla 6-7.

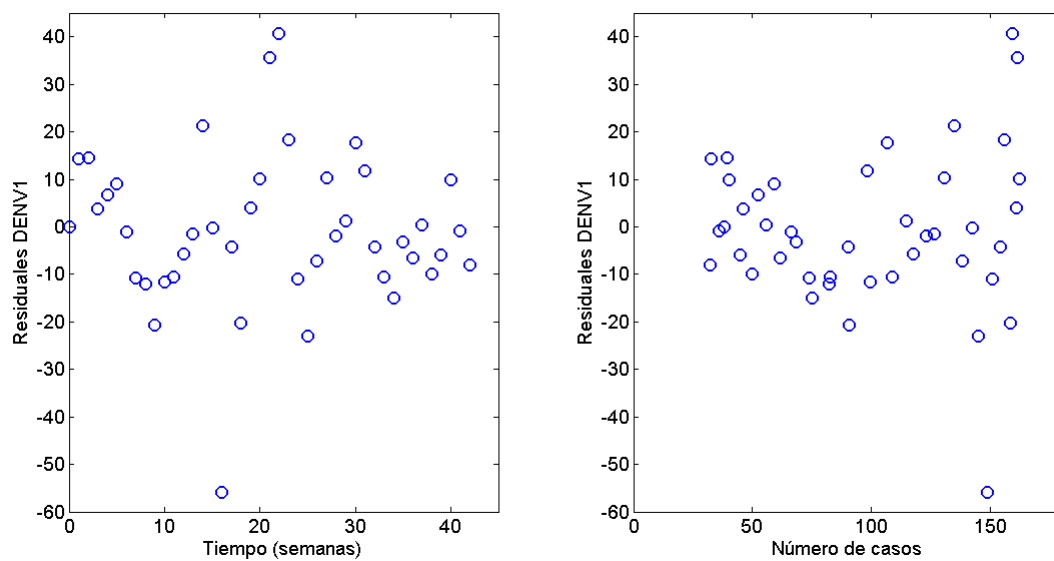


Figura 6–21: Residuales para los datos de DENV1 del año 2012 usando OLS.

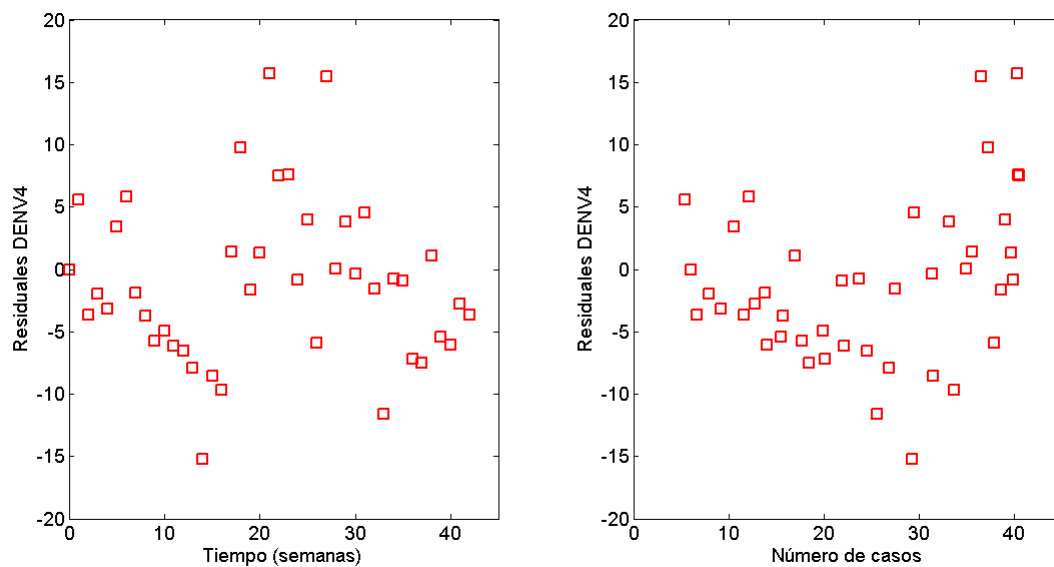


Figura 6–22: Residuales para los datos de DENV4 del año 2012 usando OLS.

6.9.4. Estimaciones para dengue 2012 por GLS

Parámetro	Valor inicial	Estimado	Error Estándar
β_1	2	0.8503	0.0183
β_4	2	0.8924	0.0197
S_0	10000	10973.54	232.6851

Tabla 6–8: Parámetros estimados para el año 2012 usando GLS.

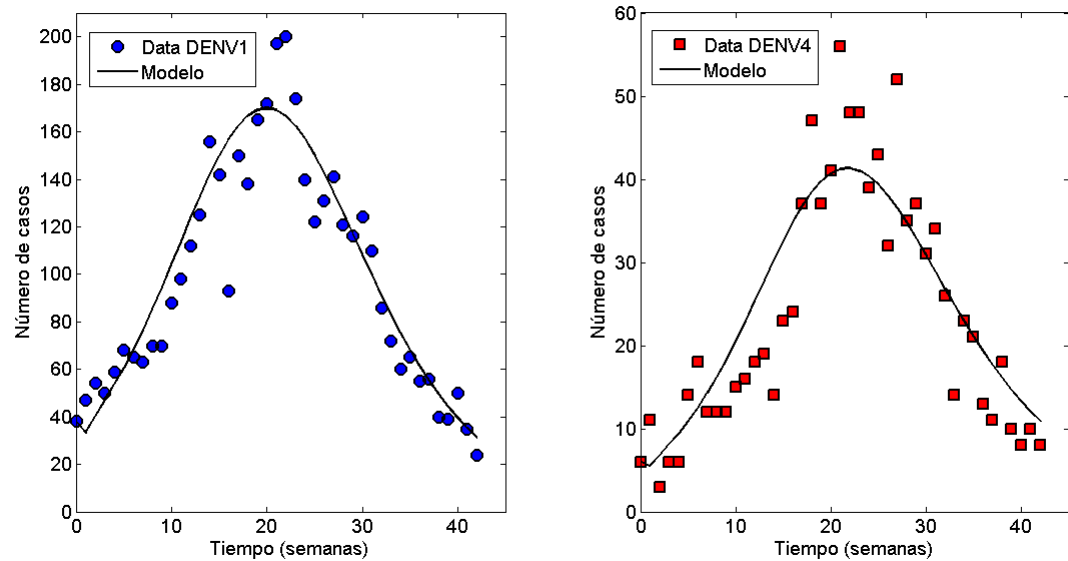


Figura 6–23: Solución ajustada a los datos de dengue del año 2012, usando GLS y los parámetros estimados mostrados en la Tabla 6–8.

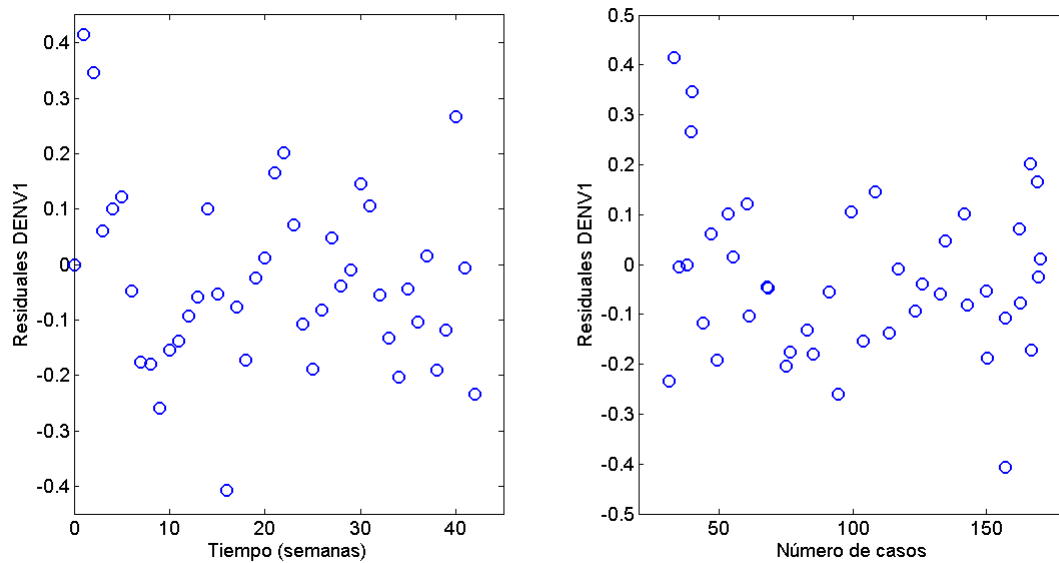


Figura 6–24: Residuales para los datos de DENV1 del año 2012 usando GLS.

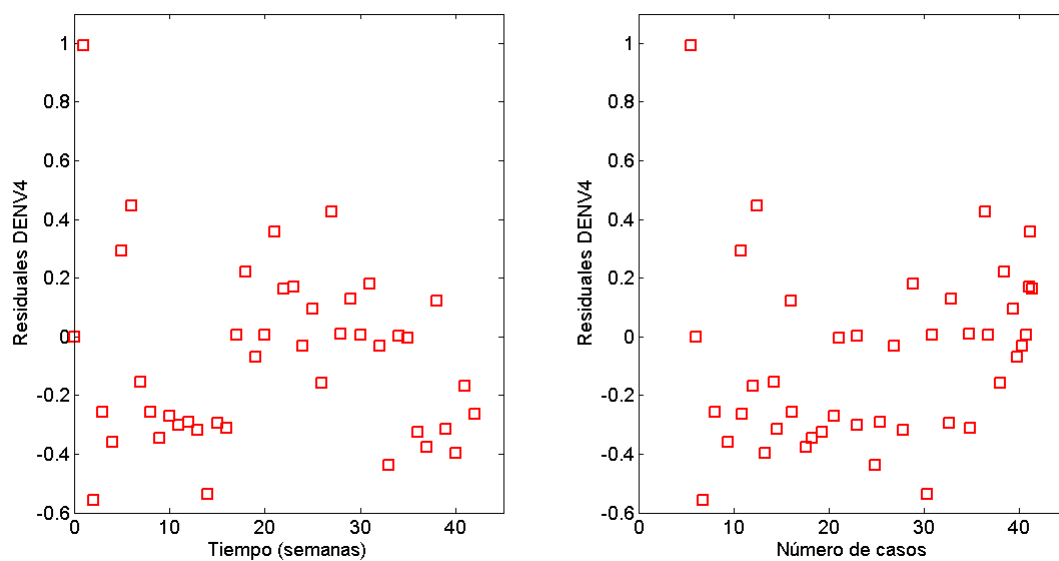


Figura 6–25: Residuales para los datos de DENV4 del año 2012 usando GLS.

Capítulo 7

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

7.1. Discusión

Al analizar las estimaciones encontradas utilizando las metodologías de mínimos cuadrados OLS y GLS para los años 2010 y 2012, se observa (Tabla 7-1) que en las dos epidemias los estimados para el vector de parámetros $\vec{\theta} = (\beta_1, \beta_4, S_0)$ son muy cercanos. De manera similar, examinando los valores de los errores estándar para las estimaciones de $\vec{\theta}$ (Tabla 7-2), se puede ver que la diferencia de los valores encontrados considerando OLS y GLS son relativamente pequeños.

Estimaciones para el año 2010				Estimaciones para el año 2012			
θ	$\hat{\theta}_{OLS}$	$\hat{\theta}_{GLS}$	$ \hat{\theta}_{OLS} - \hat{\theta}_{GLS} $	θ	$\hat{\theta}_{OLS}$	$\hat{\theta}_{GLS}$	$ \hat{\theta}_{OLS} - \hat{\theta}_{GLS} $
β_1	0.9786	0.9859	0.0073	β_1	0.8420	0.8503	0.0083
β_4	1.0252	1.0318	0.0066	β_1	0.8861	0.8924	0.0063
S_0	9414.73	9237.92	176.81	S_0	10906.79	10973.54	66.75

Tabla 7-1: Estimaciones encontradas para el vector de parámetros $\vec{\theta}$ en los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, al utilizar las metodologías OLS y GLS.

Año 2010				Año 2012			
θ	SE_{OLS}	SE_{GLS}	$ SE_{OLS} - SE_{GLS} $	θ	SE_{OLS}	SE_{GLS}	$ SE_{OLS} - SE_{GLS} $
β_1	0.0226	0.0206	0.002	β_1	0.0240	0.0183	0.0057
β_4	0.0247	0.0229	0.0018	β_1	0.0264	0.0197	0.0067
S_0	194.34	226.76	32.42	S_0	276.93	232.68	44.25

Tabla 7-2: Errores estándar de las estimaciones encontradas para los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, utilizando las metodologías OLS y GLS.

Por otro lado, visualmente las soluciones del modelo con los datos (Figuras 6-14 y 6-17 para el año 2010 y Figuras 6-20 y 6-23 para el año 2012), no presentan discrepancias notorias entre los ajustes obtenidos al emplear ambas metodologías. Para cuantificar la variación entre la incidencia del modelo y los datos, se calcularon las sumas de los cuadrados del error¹ (*SSE*, por sus siglas en inglés) para cada serotipo (Tabla 7-3), obteniendo valores comparables (cercaos) al considerar varianza constante (OLS) y no-constante (GLS).

Año 2010			Año 2012		
Serotipo	<i>SSE_{OLS}</i>	<i>SSE_{GLS}</i>	Serotipo	<i>SSE_{OLS}</i>	<i>SSE_{GLS}</i>
DENV1	11129	11126	DENV1	10899	11943
DENV4	3609	3786	DENV4	1848.8	1851.1

Tabla 7-3: Suma de cuadrados del error para el ajuste del modelo a los datos de incidencia de las epidemias de dengue de los años 2010 y 2012 en Puerto Rico.

Debido a que la información anterior no es suficiente para decir cuál de las dos presunciones (varianza constante o varianza no-constante) es la correcta para los datos de incidencia de las epidemias de dengue de los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, se analizaron los gráficos de residuales obtenidos con cada metodología de estimación.

En primer lugar, los gráficos de residuales utilizando OLS, para el serotipo DENV4 de la epidemia del año 2010 (Figura 6-16), no muestran comportamientos aleatorios.

¹La suma de cuadrados del error es una medida que representa la variación entre los datos y la estimación del modelo. La fórmula está dada por:

$$SSE = \sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2.$$

Específicamente, la gráfica correspondiente a *Residuales DENV₄* versus *tiempo*, exhibe un patrón en forma de doble arco, mientras que, en la gráfica de *Residuales DENV₄* versus *Número de casos* se observa un patrón en forma de embudo hacia afuera (Figura 7-1), por lo que el supuesto de varianza constante asumida bajo la implementación OLS parece sospechoso [39].

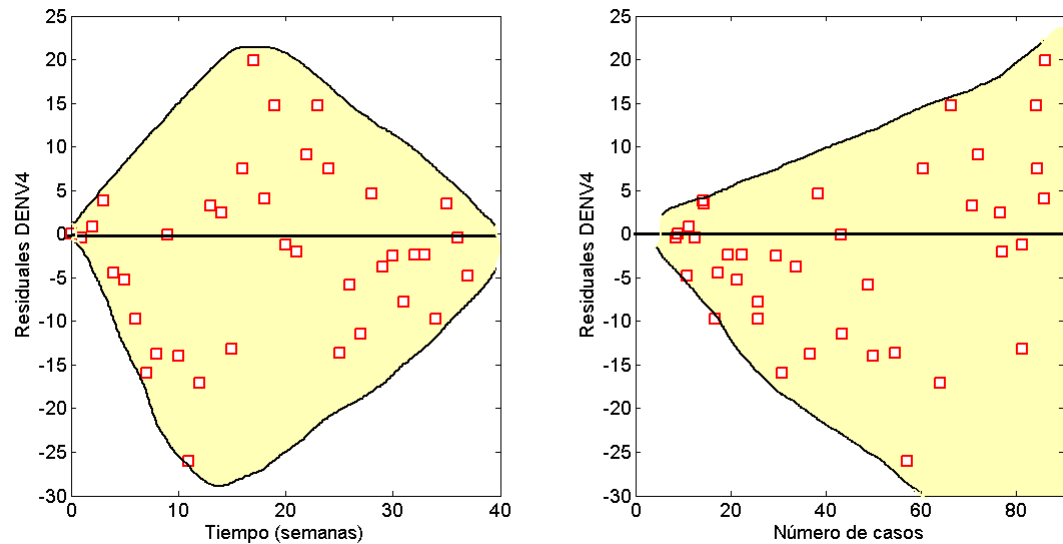


Figura 7-1: Residuales para los datos de DENV4 del año 2010 utilizando OLS.

De forma similar, los residuales de DENV4 con OLS para la epidemia del año 2012 (Figura 6-22) poseen un comportamiento menos aleatorio que los obtenidos al usar la metodología GLS (Figura 6-25). En el caso particular de la gráfica de *Residuales DENV₄* versus *tiempo*, se observa nuevamente el patrón en forma de doble arco y en la segunda figura correspondiente a *Residuales DENV₄* versus *Número de casos* se observa que todos los puntos caen en una franja en forma de U (Figura 7-2), de manera que el supuesto de varianza constante asumida al estimar con OLS no es correcto [39].

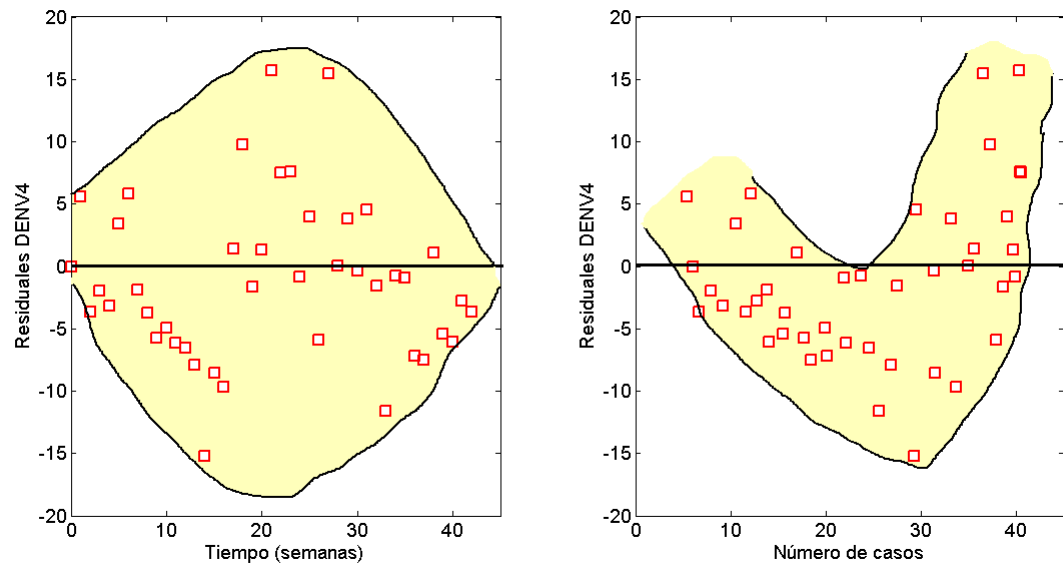


Figura 7–2: Residuales para los datos de DENV4 del año 2012 utilizando OLS.

De este modo, de acuerdo con la verificación de los gráficos de residuales y los errores estándar de las estimaciones, se puede decir que al utilizar OLS, la estructura de los errores fue asumida incorrectamente. De modo que los datos de incidencia para DENV1 y DENV4 de las epidemias de los años 2010 y 2012 no poseen varianza constante, lo que significa que aunque las estimaciones encontradas parecen confiables al utilizar la metodología OLS, no se pueden asumir como correctas porque no se satisfacen los supuestos del Modelo Estadístico (6.9).

En contraste, el comportamiento aleatorio de las gráficas de residuales para DENV1 y DENV4 de los dos años de estudio por la metodología GLS (Figuras 6–18, 6–19, 6–21 y 6–25) garantiza que los supuestos estadísticos de errores i.i.d. con varianza no constante, no son violados. Con respecto a los errores estándar, los valores obtenidos con la técnica GLS son pequeños, indicando estimaciones confiables.

Por las razones anteriormente expuestas se deduce que los datos de incidencia para DENV1 y DENV4 de los años 2010 y 2012 poseen varianza no constante, por lo tanto las estimaciones encontradas con la metodología GLS son satisfactorias y responden adecuadamente a los datos. La Tabla 7–4 muestra los valores estimados

utilizando GLS para las epidemias de los años 2010 y 2012, junto con los intervalos del 95 % de confianza para cada parámetro estimado.

Estimaciones para el año 2010 con GLS				
Parámetro	Valor inicial	Estimado	Error Estándar	Intervalo de Confianza
β_1	2	0.9859	0.0206	(0.94491 , 1.0269)
β_4	2	1.0318	0.0229	(0.98611 , 1.0775)
S_0	10000	9237.92	226.7611	(8785.98 , 9689.85)
Estimaciones para el año 2012 con GLS				
Parámetro	Valor inicial	Estimado	Error Estándar	Intervalo de Confianza
β_1	2	0.8503	0.0183	(0.81388 , 0.88662)
β_4	2	0.8924	0.0197	(0.85318 , 0.93166)
S_0	10000	10973.54	232.6851	(10510.74 , 11436.34)

Tabla 7–4: Estimaciones encontradas usando GIS en los datos de incidencia de DENV1 y DENV4 para los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, incluyendo los intervalos de confianza de 95 %.

Los valores estimados de β_1 y β_4 , indican que para el año 2010 la tasa de transmisión de mosquito a humano para DENV1 fue de 0.9859 por semana y la tasa de transmisión de mosquito a humano para el DENV4 fue de 1.0318 por semana.

Análogamente, para el año 2012 la tasa de transmisión de mosquito a humano para DENV1 fue de 0.8503 por semana, mientras que la tasa de transmisión de mosquito a humano para el serotipo DENV4 fue de 0.8924 por semana.

Para el año 2010 se estimó para el tiempo inicial una población de 9237.92 susceptibles a los serotipos DENV1 y DENV4, mientras que para la epidemia del 2012 se estimó para el tiempo inicial una población de 10973.54 susceptibles.

A continuación se calcula el valor correspondiente al número reproductivo básico \mathcal{R}_0 utilizando el vector de parámetros estimado en los años de estudio. Para ello, se

sigue de la Ecuación (5.17) que cada \mathcal{R}_i está dado por

$$\mathcal{R}_i = \frac{\beta_i \phi_i \lambda_i}{(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta)\delta},$$

para $i = 1, 4$, mientras que

$$\mathcal{R}_0 = \max\{\sqrt{\mathcal{R}_1}, \sqrt{\mathcal{R}_4}\}.$$

Por ende, de acuerdo con los valores estimados para β_1 y β_4 y los parámetros fijos de la Tabla 6–1, se tienen los siguientes estimados del número reproductivo básico:

Valor del \mathcal{R}_0 el año 2010		
$\sqrt{\mathcal{R}_1} = 1.6634$	$\sqrt{\mathcal{R}_4} = 1.7409$	$\mathcal{R}_0 = 1.7409$
Valor del \mathcal{R}_0 el año 2012		
$\sqrt{\mathcal{R}_1} = 1.1977$	$\sqrt{\mathcal{R}_4} = 1.2271$	$\mathcal{R}_0 = 1.2271$

Tabla 7–5: Estimados del \mathcal{R}_0 del dengue para los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, considerando los serotipos DENV1 y DENV4 de la enfermedad.

Epidemiológicamente el \mathcal{R}_0 es una medida del potencial de propagación de la enfermedad dentro de una población, en nuestro caso los valores del \mathcal{R}_0 para el dengue en los años 2010 y 2012 fueron mayores que la unidad, lo que significa que el número de individuos infectados al inicio de la propagación del virus aumentaron el número de nuevas infecciones y la enfermedad se dispersó en la población produciéndose las epidemias. El resultado anterior es el esperado puesto que de antemano se sabía que los datos de incidencia para DENV1 y DENV4 que se utilizaron corresponden a dos epidemias de Puerto Rico.

Cabe señalar también, que el valor estimado del \mathcal{R}_0 para el año 2010 fue más alto que el estimado en el año 2012, lo cual nos indica que la epidemia de dengue del año 2010 en Puerto Rico impactó de forma más fuerte a la población que la epidemia desarrollado en el 2012. Nuestros resultados están acorde con los datos de

incidencia suministrados por el Departamento de Salud de Puerto Rico, que destacan claramente la epidemia del 2010 como la de mayor impacto.

Las Figuras 7-3 y 7-4 ilustran las soluciones del Modelo (6.2) en el año 2010 con el vector de parámetros estimado dado por $\hat{\theta} = (\beta_1, \beta_4, S_0) = (0.9859, 1.0318, 9237.92)$. Por su parte, las Figuras 7-5 y 7-6 muestran las soluciones para el año 2012 con el vector de parámetros estimados $\hat{\theta} = (\beta_1, \beta_4, S_0) = (0.8503, 0.8924, 10973.54)$. Se incluyen en dichas figuras las soluciones de las variables $C_1(t)$ y $C_4(t)$, que no corresponden a estados epidemiológicos, sino que son variables contadoras del número acumulado de nuevos casos de DENV1 y DENV4 registradas hasta el tiempo t , de modo que sus valores en el tiempo t_n dicen cuántas infecciones por el serotipo de interés hubo en el transcurso de toda la epidemia del año en estudio. Los valores verdaderos de C_1 y C_4 en el tiempo final t_n , correspondientes a la epidemias de los años 2010 y 2012 están especificados en la Sección 6.3.

Para la epidemia del año 2010 el número acumulado de infecciones capturadas por el modelo en el tiempo final t_{38} para el serotipo DENV1 fue $C_1(t_{38})=4148.3$ y para DENV4 fue $C_4(t_{38})=1659.7$, con un total aproximado de 5808 infecciones, equivalente a un error relativo ² del 2.20%. Análogamente, para el año 2012 el número acumulado de infecciones capturadas por el modelo en el tiempo final t_{43} para el serotipo DENV1 fue $C_1(t_{43})=4352.8$ y para DENV4 fue $C_4(t_{43})=1062.7$, con un total aproximado de 5416 infecciones, correspondiente a un error relativo del 4.37%. Los errores relativos calculados, indican que los valores estimados por el modelo para $C_i(t_n)$ ($i = 1, 4$), son cercanos a la data real.

²El error relativo es una medida de la incertidumbre de medición en comparación con el tamaño total del objeto que se está midiendo. La fórmula está dada por

$$\text{Error Relativo} = \frac{\text{Error Absoluto}}{\text{Valor de lo que se desea medir}} \times 100\% = \frac{x_0 - x}{x} \times 100\%.$$

Por otro lado, la segunda y tercera gráfica de las Figuras 7-3 y 7-5 presentan las curvas de prevalencia $I_1(t)$ e $I_4(t)$, que indican el número de individuos infectados en el tiempo t , contrastadas con las curvas $f_1(t)$ y $f_4(t)$ de incidencias que ilustran el número de nuevas infecciones en el tiempo t . La diferencia entre las curvas de incidencia y prevalencia para cada serotipo radica en que el dengue es una enfermedad que se transmite fácilmente pero de duración corta, por lo que al tomar como unidad de tiempo las semanas, la curva de prevalencia se mantiene por debajo de la curva de incidencia en las dos epidemias.

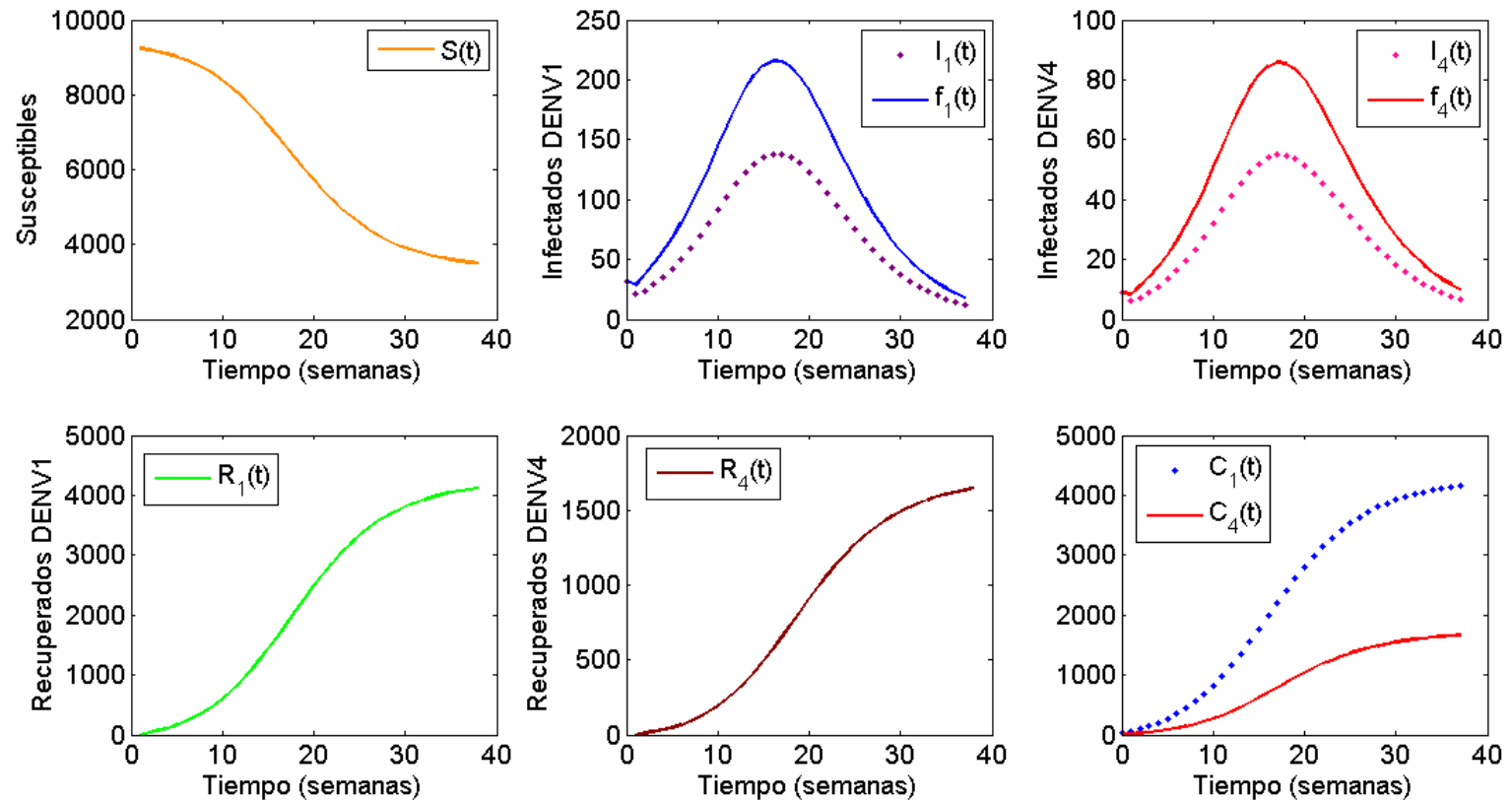


Figura 7-3: Soluciones del modelo para la población de **humanos** del año 2010 utilizando el vector de parámetros estimados por GLS.

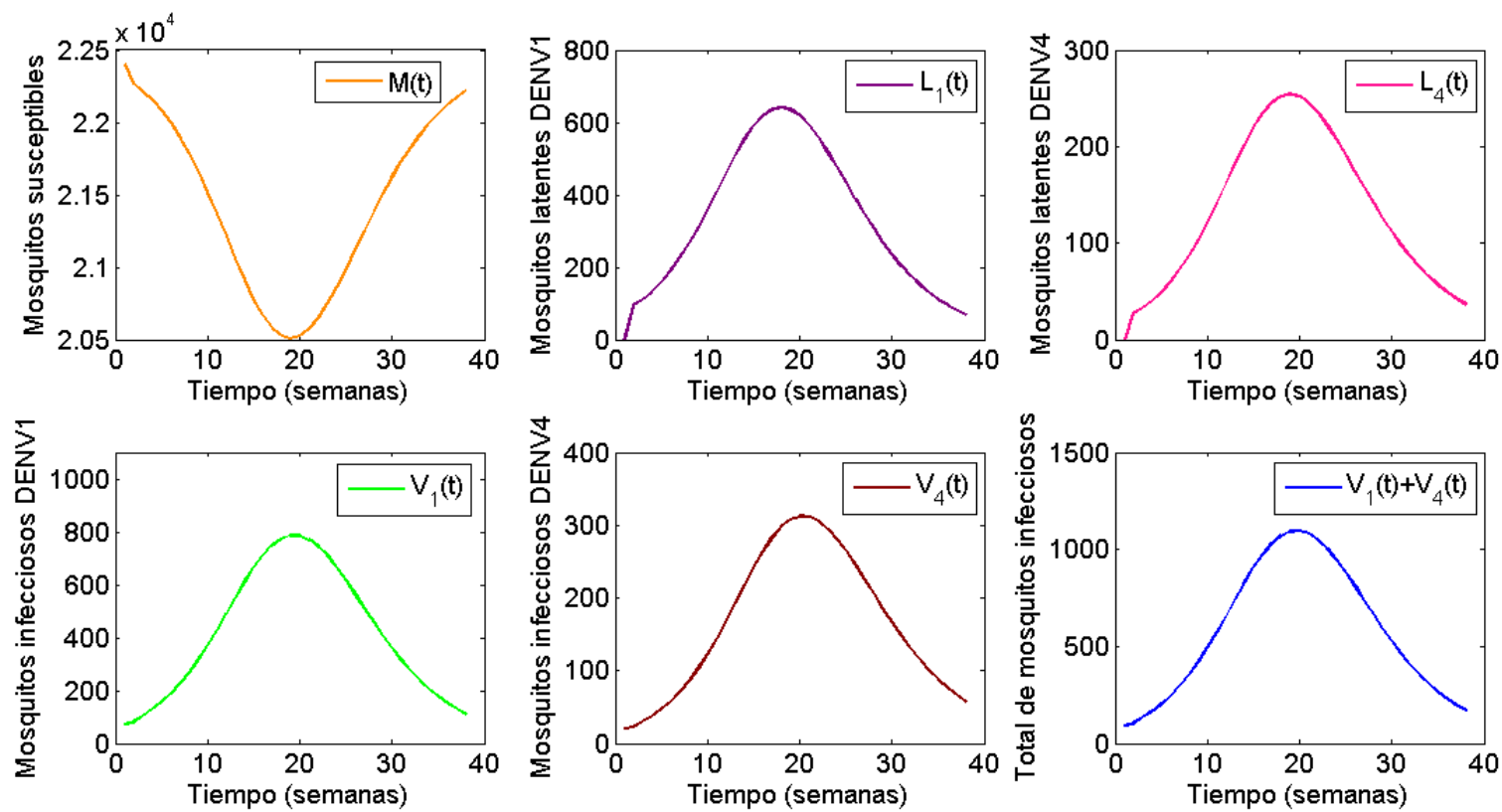


Figura 7–4: Soluciones del modelo para la población de **mosquitos** del año 2010 utilizando el vector de parámetros estimados por GLS.

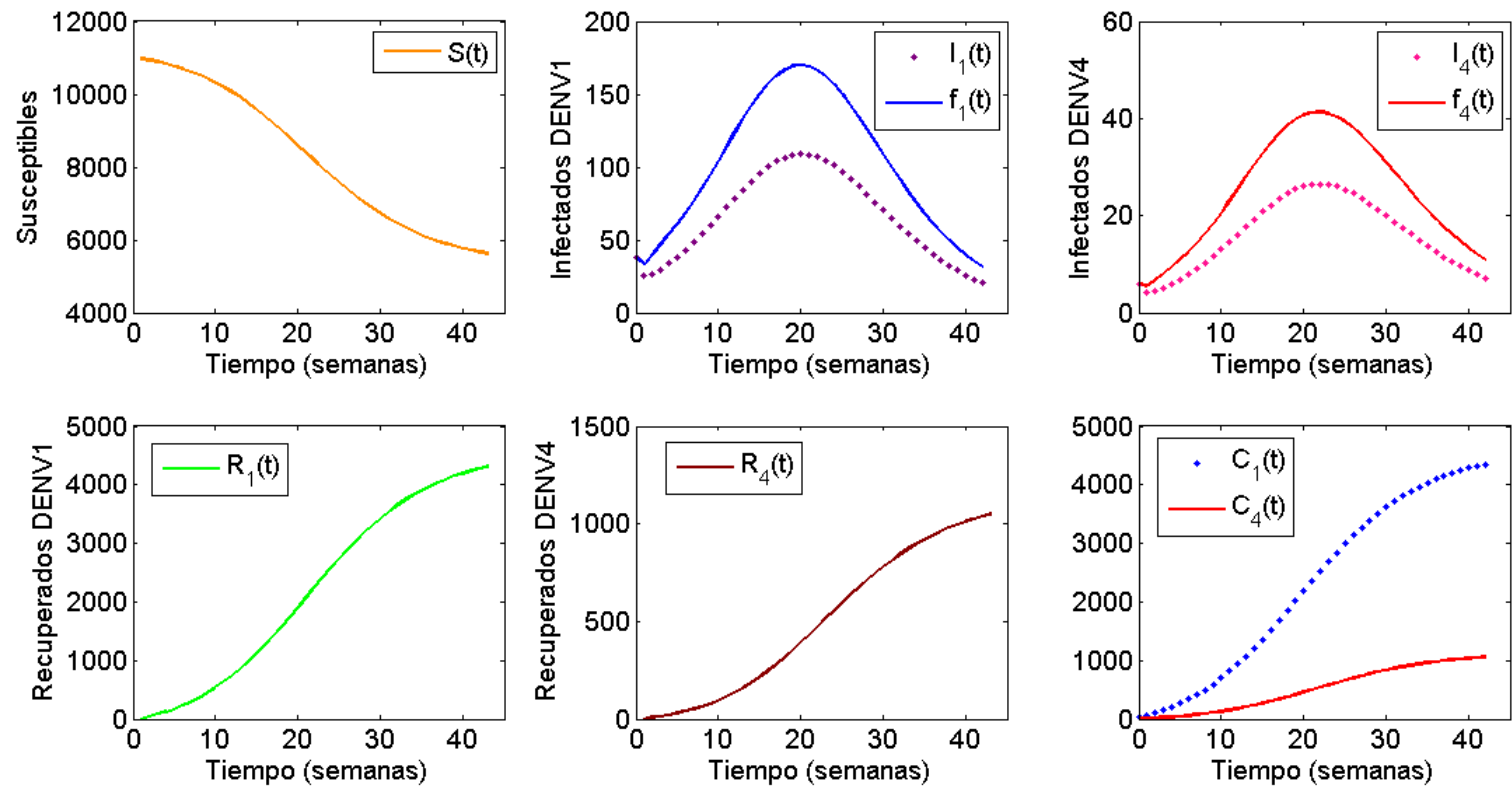


Figura 7-5: Soluciones del modelo para la población de **humanos** del año 2012 utilizando el vector de parámetros estimados por GLS.

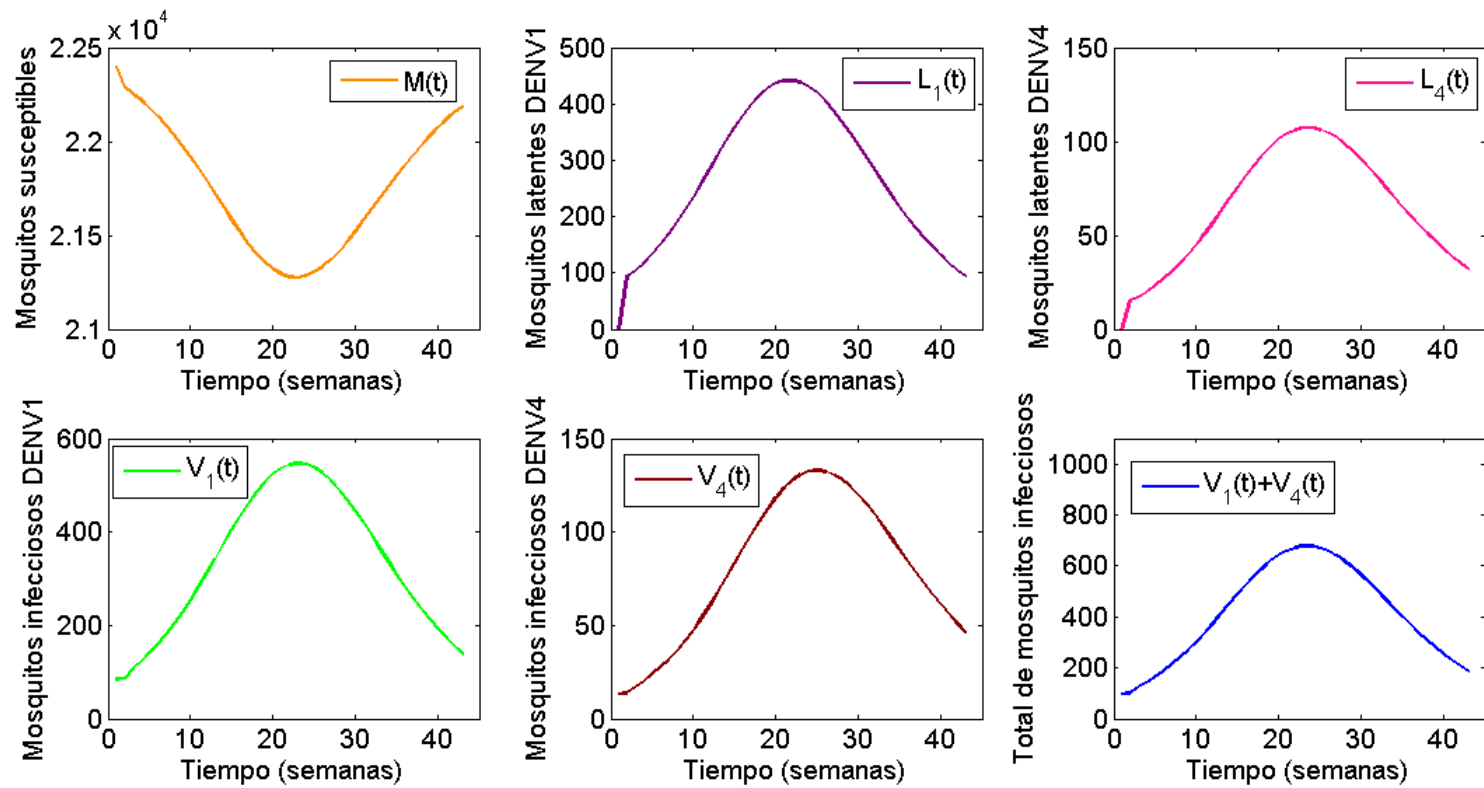


Figura 7–6: Soluciones del modelo para la población de **mosquitos** del año 2012 utilizando el vector de parámetros estimados por GLS.

7.2. Conclusiones

En este trabajo de investigación, se construyó un modelo matemático epidemiológico de dos serotipos para estimar parámetros epidemiológicos de epidemias de la fiebre del dengue en Puerto Rico correspondientes a los años 2010 y 2012. Nuestro modelo matemático de ecuaciones diferenciales ordinarias no-lineales estratifica a la población de humanos en susceptibles, infectados y recuperados, mientras que la población de vectores (en este caso mosquitos) se estratifica en susceptibles, latentes e infectados. Los datos utilizados corresponden a la incidencia semanal del virus por serotipo para cada año bajo estudio. Sin embargo, debido a la incertidumbre inherente a los los datos ya sea, por el bajo reporte, no-reporte o casos reportados en la semana incorrecta entre otros, es importante utilizar un modelo estadístico que incorpore dicha incertidumbre para estimar los parámetros. Por consiguiente, la metodología de estimación consistió en implementar un modelo estadístico que se analizó por la metodología de mínimos cuadrados, asumiendo que el error en la estimación provenía de una muestra con varianza constante (mínimos cuadrados ordinarios) versus una con varianza no-constante (mínimos cuadrados generalizados). Los supuestos estadísticos fueron evaluados a través de gráficos de residuales.

La tasa de transmisión de una enfermedad tradicionalmente se define como el producto del número de contactos por individuo por unidad de tiempo con la probabilidad de que el contacto sea efectivo. Puesto que, estas cantidades son desconocidas en procesos epidémicos, fue de nuestro interés estimarla. Por consiguiente, entre las cantidades estimadas en este estudio se encuentran las tasas de transmisión de mosquito a humano del virus del dengue en serotipos DENV1 y DENV4, así como también la cantidad inicial de individuos susceptibles a la enfermedad.

En el análisis del modelo matemático se calcularon los equilibrios y se obtuvo una expresión para el número reproductivo básico (\mathcal{R}_0), el cual resultó ser el máximo entre los números reproductivos básicos por cepa del virus. Se estableció que el

equilibrio libre de infección será localmente asintóticamente estable siempre que $R_0 < 1$ e inestable cuando $R_0 > 1$. Por otro lado, el equilibrio de exclusión E_i es localmente asintóticamente estable cuando se satisface que $R_0 > 1$ y $R_i > R_j$, siendo $i, j = 4$ y $j \neq i$.

Las estimaciones encontradas para el vector de parámetros $\vec{\theta} = (\beta_1, \beta_4, S_0)$ y las curvas (Figuras 7-3, 7-4, 7-5 y 7-6) que capturan la dinámica de los datos de dengue disponibles, fueron encontradas a través de la metodología de mínimos cuadrados generalizados (GLS). Por lo tanto, los datos de incidencia semanal de DENV1 y DENV4 confirmados por laboratorio para las epidemias de los años 2010 y 2012 en Puerto Rico, provienen de una muestra aleatoria para una población con varianza no-constante.

Específicamente, para la epidemia del año 2010 la tasa de transmisión β_1 correspondiente al DENV1 fue 0.9859 por semana, con un 95 % de confianza de que se encuentren en el intervalo (0.94491, 1.0269). Por su parte, la tasa de transmisión β_4 para el serotipo DENV4 fue 1.0318 por semana, con un 95 % de confianza de que se encuentren en el intervalo (0.98611, 1.0775).

Para la epidemia del año 2012, los valores de las tasas de transmisión fueron estimados como $\beta_1 = 0.8503$ por semana para DENV1 y de $\beta_4 = 0.8924$ por semana para DENV4, con un 95 % de confianza de se encuentren en los intervalos (0.81388, 0.88662) y (0.85318, 0.93166), respectivamente.

Nuestro método de estimación provee que el número inicial de individuos susceptibles a los serotipos DENV1 y DENV4 para el año 2010 fue de 9238 con un intervalo del 95 % de confianza de (8786, 9690); mientras que para el año 2012 el número estimado de susceptibles resultó en 10974, con un 95 % de confianza de que se encuentre en el intervalo (10511, 11436).

Utilizando los parámetros estimados se obtuvo que el número reproductivo básico \mathcal{R}_0 para la epidemia del 2010 fue de 1.7409 y para la epidemia del año 2012 fue 1.2271.

Como trabajos futuros se propone estudiar en el modelo el número reproductivo efectivo $\mathcal{R}(t)$, el cual podría ser más apropiado para la investigación. Así mismo, realizar un análisis de incertidumbre de los parámetros estimados y mejorar el ajuste al pico de las curvas de incidencia, en particular la de DENV4 para el año 2012. Alternativamente, también se puede estudiar el modelo multi-cepa que incorpore infecciones secundarias de dengue, de modo que para la estimación de los parámetros sería ideal que los datos de incidencia que se utilicen indiquen el tipo de infección (primaria o secundaria). También se podría estudiar el modelo propuesto incorporando los otros serotipos del virus, aunque el análisis del modelo matemático resultará más complicado. Por otra parte, se podría crear un modelo considerando la población de individuos con dengue hemorrágico y explorar la dinámica de la enfermedad y la estimación de parámetros bajo esa modalidad.

Capítulo 8

APÉNDICE

8.1. Teorema 4.2

Si $\mathcal{R}_0 > 1$ y $\mathcal{R}_i > \mathcal{R}_j$, entonces el equilibrio E_i , es localmente asintóticamente estable en Ω , siendo $i, j = 1, 4$ y $j \neq i$.

Demostración:

De manera análoga al Teorema 5.1, se utilizará el Criterio de Routh-Hurwitz. Sea $\vec{K} = (S, I_1, I_4, Z_1, L_1, L_4, Y_1, Y_4)$ el vector solución del Sistema de Ecuaciones (5.2). Evaluando el equilibrio E_i en la matriz Jacobiana (5.19), los valores propios de $J(E_i)$ son: $-\mu$ y las raíces de los polinomios $Q_i(x)$ y $T_i(x)$, dados por:

$$Q_i(x) = x^3 + b_{1_i}x^2 + b_{2_i}x + b_{3_i},$$

donde

$$\begin{aligned} b_{1_i} &= (\gamma_j + \mu) + (\phi_j + \delta) + \delta, \\ b_{2_i} &= (\gamma_j + \mu)(\phi_j + \delta) + \delta(\gamma_j + \phi_j + \mu + \delta), \\ b_{3_i} &= \delta(\gamma_j + \mu)(\phi_j + \delta) - \frac{\lambda_j \phi_j \beta_j}{\mathcal{R}_i}, \end{aligned}$$

y por

$$T_i(x) = x^4 + c_{1_i}x^3 + c_{2_i}x^2 + c_{3_i}x + c_{4_i},$$

donde los coeficientes $c_{1_i}, c_{2_i}, c_{3_i}$, y c_{4_i} para $i = 1, 4$ están dados por

$$\begin{aligned}
c_{1_i} &= (\phi_i + \delta) + (\gamma_i + \mu) + (\lambda_i \bar{I}_i + \mu) + (\beta_i \bar{V}_i + \delta), \\
c_{2_i} &= (\phi_i + \delta)(\delta + \gamma_i + 2\mu) + (\gamma_i + \mu)(\delta + \mu) + \lambda_i \bar{I}_i (\delta + \phi_i + \gamma_i + 2\mu) \\
&\quad + \beta_i \bar{V}_i (2\delta + \phi_i + \mu + \gamma_i) + \delta\mu + \beta_i \lambda_i \bar{I}_i \bar{V}_i, \\
c_{3_i} &= \delta(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu) - \beta_i \phi_i \lambda_i \bar{S} \bar{M} + \delta\mu(\gamma_i + \mu) + \delta\mu(\phi_i + \delta) + \mu(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) \\
&\quad + [(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) + \mu(\phi_i + \delta)] \lambda_i \bar{I}_i + [\delta(\phi_i + \delta) + \delta(\gamma_i + \mu) + (\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu)] \beta_i \bar{V}_i \\
&\quad + 2(\phi_i + \delta) \beta_i \lambda_i \bar{I}_i \bar{V}_i, \\
c_{4_i} &= \delta\mu(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu) - \mu \beta_i \phi_i \lambda_i \bar{S} \bar{M} + \mu(\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) \lambda_i \bar{I}_i + \delta(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu) \beta_i \bar{V}_i \\
&\quad + (\gamma_i + \mu)(\phi_i + \delta) \beta_i \lambda_i \bar{I}_i \bar{V}_i.
\end{aligned}$$

donde, $\bar{V}_i = \frac{V}{T}$ y $\bar{I}_i = \frac{I_i}{H}$.

Analizando los coeficientes del polinomio $Q_i(x)$ se observa que $b_{1_i} > 0$, en el caso de b_{3_i} se tiene que

$$\begin{aligned}
b_{3_i} &= \delta(\gamma_j + \mu)(\phi_j + \delta) - \frac{\lambda_j \phi_j \beta_j}{\mathcal{R}_i} \\
&= \frac{\lambda_j \phi_j \beta_j}{\mathcal{R}_j} - \frac{\lambda_j \phi_j \beta_j}{\mathcal{R}_i} \\
&= \lambda_j \phi_j \beta_j \left[\frac{\mathcal{R}_i - \mathcal{R}_j}{\mathcal{R}_i \mathcal{R}_j} \right],
\end{aligned}$$

como por hipótesis $\mathcal{R}_i > \mathcal{R}_j$, se sigue que $b_{3_i} > 0$.

Por otro lado,

$$\begin{aligned}
b_{1_i} b_{2_i} - b_{3_i} &= [(\gamma_j + \mu) + (\phi_j + \delta)] [(\gamma_j + \mu)(\phi_j + \delta) + \delta(\gamma_j + \phi_j + \mu + \delta)] \\
&\quad + \delta^2(\gamma_j + \phi_j + \mu + \delta) + \frac{\lambda_j \phi_j \beta_j}{\mathcal{R}_i} \\
&> 0.
\end{aligned}$$

Así que de acuerdo con el criterio de **Routh-Hurwitz** (Ver Sección 2.5 para detalles), las raíces del polinomio $Q_i(x)$ tienen parte real negativa.

En el caso del polinomio $T_i(x)$, los coeficientes contienen los valores I_i y V_i dados en las Ecuaciones (5.11b) y (5.11e), respectivamente. Puesto que por hipótesis $\mathcal{R}_0 > 1$ y $\mathcal{R}_i > \mathcal{R}_j$, entonces $\mathcal{R}_i > 1$, de modo que \bar{I}_i y \bar{V}_i son positivos.

Por otra parte, si $K_i^* = \delta(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu) - \beta_i\phi_i\lambda_i\bar{S}\bar{M}$, se tiene que

$$\begin{aligned}
K_i^* &= \delta(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu) - \beta_i\phi_i\lambda_i\bar{S}\bar{M} \\
&= \delta(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu) \left[1 - \frac{\beta_i\phi_i\lambda_i\bar{S}\bar{M}}{\delta(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu)} \right] \\
&= \delta(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu)(1 - \mathcal{R}_i\bar{S}\bar{M}) \\
&= \delta(\phi_i + \delta)(\gamma_i + \mu) \left[1 - \mathcal{R}_i \frac{1}{\mathcal{R}_i} \right] \\
&= 0.
\end{aligned}$$

De modo que, $c_{1_i} > 0$, $c_{2_i} > 0$, $c_{3_i} > 0$ y $c_{4_i} > 0$.

Utilizando el programa **Wolfram Mathematica 8.0** se encontró que:

$$\begin{aligned}
&c_{1_i}c_{2_i}c_{3_i} - (c_{3_i}^2 + c_{1_i}c_{4_i}) \\
&= \mu(2\delta^5 + 2\mu^2\phi_i(\mu + \phi_i)^2 + \gamma_i^3(2\delta + \phi_i)(2\delta + \mu + \phi_i) + \delta^4(13\mu + 5\phi_i) + \delta^3(26\mu^2 + \\
&26\mu\phi_i + 4\phi_i^2) + \delta^2(18\mu^3 + 39\mu^2\phi_i + 16\mu\phi_i^2 + \phi_i^3) + \delta\mu(4\mu^3 + 18\mu^2\phi_i + 17\mu\phi_i^2 + 3\phi_i^3) \\
&+ \gamma_i^2(12\delta^3 + 3\delta^2(7\mu + 6\phi_i) + \phi_i(4\mu^2 + 5\mu\phi_i + \phi_i^2) + \delta(8\mu^2 + 21\mu\phi_i + 8\phi_i^2)) + \gamma_i(9\delta^4 + \\
&18\delta^3(2\mu + \phi_i) + \mu\phi_i(5\mu^2 + 8\mu\phi_i + 3\phi_i^2) + \delta^2(35\mu^2 + 54\mu\phi_i + 11\phi_i^2) + \delta(10\mu^3 + 35\mu^2\phi_i \\
&+ 24\mu\phi_i^2 + 2\phi_i^3)) + \beta_i(2\delta^5 + \delta^4(13\mu + 5\phi_i) + \gamma_i^3(3\delta^2 + 4\delta\mu + 3\delta\phi_i + 2\mu\phi_i + \phi_i^2) + \\
&\mu^2\phi_i(5\mu^2 + 8\mu\phi_i + 3\phi_i^2) + \delta^3(34\mu^2 + 26\mu\phi_i + 4\phi_i^2) + \delta^2(33\mu^3 + 51\mu^2\phi_i + 16\mu\phi_i^2 + \phi_i^3) \\
&+ \delta\mu(10\mu^3 + 33\mu^2\phi_i + 23\mu\phi_i^2 + 3\phi_i^3) + \gamma_i^2(8\delta^3 + \delta^2(25\mu + 12\phi_i) + \phi_i(9\mu^2 + 7\mu\phi_i + \phi_i^2) \\
&+ \delta(18\mu^2 + 25\mu\phi_i + 6\phi_i^2)) + \gamma_i(5\delta^4 + 2\delta^3(18\mu + 5\phi_i) + 2\mu\phi_i(6\mu^2 + 7\mu\phi_i + 2\phi_i^2) + \\
&\delta^2(55\mu^2 + 54\mu\phi_i + 6\phi_i^2) + \delta(24\mu^3 + 55\mu^2\phi_i + 26\mu\phi_i^2 + \phi_i^3))\bar{V}_i + \beta_i^2(\gamma_i^3(2\delta + \phi_i) + \\
&\gamma_i^2(7\delta^2 + 2\phi_i(3\mu + \phi_i) + \delta(12\mu + 7\phi_i)) + (2\delta + \phi_i)(2\delta^3 + \delta^2(7\mu + 3\phi_i) + \mu(4\mu^2 + 5\mu\phi_i \\
&+ \phi_i^2) + \delta(10\mu^2 + 7\mu\phi_i + \phi_i^2)) + \gamma_i(8\delta^3 + 3\delta^2(9\mu + 4\phi_i) + \phi_i(9\mu^2 + 7\mu\phi_i + \phi_i^2) + 3\delta(6\mu^2
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& +9\mu\phi_i + 2\phi_i^2))\bar{V}_i^2 + \beta_i^3(\gamma_i + \delta + \mu)(2\delta + \phi_i)(\gamma_i + \delta + \mu + \phi_i)\bar{V}_i^3 + \lambda_i^3\bar{I}_i^3(\gamma_i + \delta + \mu + \\
& \phi_i)(\gamma_i + 2\mu + \beta_i\bar{V}_i)(\delta + \mu + \phi_i + \beta_i\bar{V}_i) + \lambda_i^2\bar{I}_i^2(\gamma_i^3(\delta + \mu + \phi_i) + \gamma_i^2(4\delta^2 + 10\delta\mu + 5\mu^2 + \\
& 6\delta\phi_i + 7\mu\phi_i + 2\phi_i^2) + \gamma_i(3\delta^3 + 8\mu^3 + 15\mu^2\phi_i + 8\mu\phi_i^2 + \phi_i^3) + \delta^2(18\mu + 7\phi_i) + \delta(24\mu^2 + \\
& 26\mu\phi_i + 5\phi_i^2)) + \mu(7\delta^3 + 2(\mu + \phi_i)^2(2\mu + \phi_i) + \delta^2(19\mu + 16\phi_i) + \delta(16\mu^2 + 27\mu\phi_i + \\
& 11\phi_i^2)) + \beta_i(\gamma_i^3 + 4\delta^3 + 8\mu^3 + 15\mu^2\phi_i + 8\mu\phi_i^2 + \phi_i^3 + \gamma_i^2(7\delta + 7\mu + 4\phi_i) + \delta^2(19\mu + 9\phi_i) \\
& + 3\delta(8\mu^2 + 9\mu\phi_i + 2\phi_i^2) + \gamma_i(9\delta^2 + 28\delta\mu + 14\mu^2 + 13\delta\phi_i + 16\mu\phi_i + 4\phi_i^2))\bar{V}_i + \beta_i^2(2\gamma_i^2 \\
& + 5\delta^2 + 10\delta\mu + 5\mu^2 + 7\delta\phi_i + 7\mu\phi_i + 2\phi_i^2 + \gamma_i(7\delta + 7\mu + 4\phi_i))\bar{V}_i^2 + \beta_i^3(\gamma_i + \delta + \mu + \\
& \phi_i)\bar{V}_i^3) + \lambda_i\bar{I}_i(\gamma_i^3(2\delta^2 + (\mu + \phi_i)^2 + \delta(4\mu + 3\phi_i)) + \gamma_i^2(5\delta^3 + 4\mu^3 + 10\mu^2\phi_i + 7\mu\phi_i^2 + \phi_i^3 \\
& + 2\delta^2(11\mu + 5\phi_i) + \delta(20\mu^2 + 26\mu\phi_i + 6\phi_i^2)) + \mu(7\delta^4 + 2\mu(\mu + \phi_i)^2(\mu + 2\phi_i) + \delta^3(30\mu \\
& + 17\phi_i) + \delta^2(37\mu^2 + 54\mu\phi_i + 13\phi_i^2) + \delta(16\mu^3 + 41\mu^2\phi_i + 28\mu\phi_i^2 + 3\phi_i^3)) + \gamma_i(2\delta^4 + \\
& \delta^3(27\mu + 5\phi_i) + \delta^2(54\mu^2 + 50\mu\phi_i + 4\phi_i^2) + \delta(32\mu^3 + 60\mu^2\phi_i + 27\mu\phi_i^2 + \phi_i^3) + \mu(5\mu^3 + \\
& 16\mu^2\phi_i + 15\mu\phi_i^2 + 4\phi_i^3)) + \beta_i(5\delta^4 + 2\gamma_i^3(2\delta + \mu + \phi_i) + \delta^3(29\mu + 12\phi_i) + \gamma_i^2(14\delta^2 + \\
& 28\delta\mu + 9\mu^2 + 15\delta\phi_i + 14\mu\phi_i + 4\phi_i^2) + \delta^2(53\mu^2 + 52\mu\phi_i + 9\phi_i^2) + \delta(32\mu^3 + 59\mu^2\phi_i \\
& + 27\mu\phi_i^2 + 2\phi_i^3) + \mu(5\mu^3 + 16\mu^2\phi_i + 15\mu\phi_i^2 + 4\phi_i^3) + \gamma_i(13\delta^3 + \delta^2(58\mu + 24\phi_i) + \\
& \delta(56\mu^2 + 62\mu\phi_i + 13\phi_i^2) + 2(6\mu^3 + 14\mu^2\phi_i + 8\mu\phi_i^2 + \phi_i^3)))\bar{V}_i + \beta_i^2(\gamma_i^3 + 8\delta^3 + 4\mu^3 + \\
& 10\mu^2\phi_i + 7\mu\phi_i^2 + \phi_i^3 + \gamma_i^2(8\delta + 6\mu + 4\phi_i) + \delta^2(23\mu + 14\phi_i) + \gamma_i(14\delta^2 + 28\delta\mu + 9\mu^2 \\
& + 15\delta\phi_i + 14\mu\phi_i + 4\phi_i^2) + \delta(20\mu^2 + 27\mu\phi_i + 7\phi_i^2))\bar{V}_i^2 + \beta_i^3(\gamma_i^2 + 3\delta^2 + 4\delta(\mu + \phi_i) + \\
& (\mu + \phi_i)^2 + 2\gamma_i(2\delta + \mu + \phi_i))\bar{V}_i^3)
\end{aligned}$$

Puesto que todos los parámetros y las variables \bar{I}_i y \bar{V}_i son positivos, se tiene que $c_{1_i}c_{2_i}c_{3_i} > c_{3_i}^2 + c_{1_i}^2c_{4_i}$. Así que según el criterio de **Routh-Hurwitz**, las raíces del polinomio $T_i(x)$ tienen parte real negativa.

Como todos los valores propios de la matriz $J(E_i)$ tienen parte real negativa, de acuerdo con el Teorema 2.2 se satisface que el Equilibrio E_i es localmente asintóticamente estable siempre que $\mathcal{R}_0 > 1$ y $\mathcal{R}_i > \mathcal{R}_j$, para $i, j = 1, 4$ y $j \neq i$.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Acosta-Bas, C., Gómez-Cordero, I., (2005). *Biología y métodos diagnósticos del dengue*. Revista Biomédica, Vol **16**, pp 113-137.
- [2] Aguiar, M., Kooi, B., Stollenwerk, N., (2008). *Epidemiology of Dengue Fever: A Model with Temporary Cross-Immunity and Possible Secondary Infection Shows Bifurcations and Chaotic Behaviour in Wide Parameter Regions*. Mathematical Modelling of Natural Phenomena, Vol **3**, No **4**, pp 48-70.
- [3] Allen, L., (2007). *An Introduction to Mathematical Biology*. Pearson.
- [4] Grupo Banco Mundial. Datos Puerto Rico. Accesado Octubre 2014.
<http://datos.bancomundial.org/pais/puerto-rico?display=default>
- [5] Banks, H. T., Davidian, M., Samuels, J. R., and Sutton, K. L. (2008). *An inverse problem statistical methodology summary*. Technical report, Center for Research in Scientific Computation, Center for Quantitative Sciences in Biomedicine North Carolina State University and Department of Mathematics & Statistics Arizona State University.
- [6] Banks, H. T. and Tran, H. T. (2009). *Mathematical and Experimental Modeling of Physical and Biological Processes*. Chapman & Hall (CRC Press). Chapter 3, pp 29-54.
- [7] Brady, O., Gething, P., Bhatt, S., Messina, J., Brownstein, J., Hoen, A., Moyes, C., Farlow, A., Scott, T., Hay, S., (2012). *Refining the Global Spatial Limits of Dengue Virus Transmission by Evidence-Based Consensus*. Plos neglected tropical diseases, Vol **6**, Issue **8**.
- [8] Brauer, F., Castillo-Chavez, C., (2010). *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology - Second Edition*. Springer.

- [9] Cai, L., Guo, S., Li, X., Ghosh, M., (2009). *Global dynamics of a dengue epidemic mathematical model*. Chaos, Solitons and Fractals, Vol **42**, pp 2297-2304.
- [10] Cayuela, L., (2010). *Modelos lineales generalizados (GLM)*. EcoLab, Centro Andaluz de Medio Ambiente-Universidad de Granada.
- [11] Centers for disease control and prevention. Epidemiology - Dengue. Accesado Septiembre 2014.
<http://www.cdc.gov/Dengue/epidemiology/index.html>
<http://www.cdc.gov/Dengue/about/InPuerto.html>
<http://www.cdc.gov/dengue/entomologyEcology/climate.html>
- [12] Chico, P., Hidalgo, F., Ochoa, R., (2001). *Ciclo de vida del Aeds aegypti y manifestaciones clínicas del Dengue*. Acta Pediátrica de México, Vol **22**, No **2**, Marzo-Abril, 2001, pp 114-117.
- [13] Cintrón-Arias, A., Castillo-Chávez, C., Bettencourt, L.M.A., Lloyd, A.L., Banks, H.T., (2009). *The estimation of the Effective Reproductive Number from disease outbreak Data*. Mathematical Biosciences and Engineering. Vol **6**, No **2**, pp 261-282.
- [14] *2012 Climate Report for Puerto Rico and the U.S. Virgin Islands*. National Weather Service Weather Forecast Office. San Juan, PR. Accesado Septiembre 2014.
http://www.srh.noaa.gov/sju/?n=2012_review
- [15] Chowell, G., Hengartner, N.W., Castillo-Chavez, C., Fenimore, P.W., Hyman, J.M., (2004). *The basic reproductive number of Ebola and the effects of public health measures the cases of Congo and Uganda*. Journal of Theoretical Biology. Vol **229**, pp 119-126.
- [16] Chowell, G., Ammann, C.E., Hengartner, N.W., Hyman, J.M., (2007). *Estimating the reproduction number from the initial phase of the spanish flu pandemic waves in Geneva, Switzerland*. Mathematical Biosciences and Engineering. Vol

- 4, No 3, pp 457-470.
- [17] Chowell, G., Diaz-Dueñas, P., Miller, J.C., Alcazar-Velazco, A., Hyman, J.M., Fenimore, P.W., Castillo-Chavez, C., (2007). *Estimation of the reproduction number of dengue fever from spatial epidemic data*. Vol **208**, pp 571-589.
- [18] Davidian, M. and Giltinan, D. M. (1995). *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*. Chapman & Hall.
- [19] Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control (2009). Publicación conjunta de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Programa Especial para Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales (TDR).
- [20] Diekmann, O., Heesterbeek, J., Metz, J., (1990). *On the definition and the computation of the basic reproduction ratio R_0 in models for infectious diseases*. J. Math. Biol. Vol **35**, pp 503-522.
- [21] Esteva, L., Vargas, C., (2003). *Coexistence of different serotypes of dengue virus*. Journal of Mathematical Biology. Vol **46**, pp 31-47.
- [22] Feng, Z., Velasco, J., (1997). *Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever*. Journal of Mathematical Biology. Vol **35**, pp 523-544.
- [23] Fernández, J., (2011). *Modelos Lineales Generalizados (GLM)*. Seminario ITAM-CONAC, Métodos Estadísticos en Actuaría I, Departamento de Estadística y Departamento de Administración ITAM. Accesado Septiembre 2014.
<http://www.conac.org.mx/novedades/MetodosEstadisticosActuarial/03.Modelos.Lineales.pdf>
- [24] Focks, D., Brenner, R., Hayes, J., Daniels, E., (2000). *Transmission thresholds for dengue in terms of *Aedes Aegypti* pupae per person with discussion of their utility in sources reduction efforts*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **62**, No **1**, pp 11-18.

- [25] Gallant, A. R. (1987). *Nonlinear Statistical Models*. Wiley series in probability and mathematical statistics.
- [26] Gubler, D., Rosen, L., (1976). *A simple technique for demonstrating transmission of dengue virus by mosquitoes without the use of vertebrate hosts*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **25**, No **1**, pp 146-150.
- [27] Gubler, D., Suharyono, W., Tan, R., Abidin, M.,³ and Sie, A., (1981). *Virae-mia in patients with naturally acquired dengue infection*. Bulletin of the World Health Organization, Vol **59**, No **4**, pp 623-630.
- [28] Halasa, Y., Shepard, D., Zeng, W., (2012). *Economic Cost of Dengue in Puerto Rico*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **86**, No **5**, pp 745-752.
- [29] Halstead, SB., Heinz, FX., (2003). *Dengue virus: molecular basis of cell entry and pathogenesis, Vienna, Austria*. Vaccine, Vol **23**, No **7**, pp 849-856.
- [30] Heffernan, J., Smith, R., Wahl, L., (2005). *Perspectives on the basic reproductive ratio*. J. R. Soc. Interface Vol **2**, pp 281-293.
- [31] Hernández, F., García, J., (2000). *Aedes, dengue y la posibilidad de un enfoque diferente de lucha*. Revista Costarricense de Salud Pública, Vol **9**, No **16**.
- [32] Hirsch, M., Smale, S., Devaney, R., (2013). *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos - Third Edition*. Academic Press.
- [33] Informe semanal de vigilancia del Dengue, subdivisión del Dengue de los CDC y el Departamento de salud de Puerto Rico. Accesado Agosto 2013.
<http://www.salud.gov.pr/Datos/Dengue/Informes%20CDC%202010/Forms/AllItems.aspx>
- [34] Johansson. M., Dominici, F., Glass, G., (2009). *Local and Global Effects of Climate on Dengue Transmission in Puerto Rico*. PLoS Neglected Tropical Diseases, Vol **3**, No **2**.

- [35] Kumar, K., Kumar, P., Tomar, J., Baijal, S., (2010). *Dengue: epidemiology, prevention and pressing need for vaccine development*. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, pp 997-1000.
- [36] 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, Vol **9**, No **1**, pp 112-147.
- [37] McDonald, P., (1977). *Population characteristics of domestic Aedes Aegypti (Diptera: Culicidae) in villajes on the Kenia coast. I Adult survivorship and population size*. Journal of Medical Entomology, Vol **14**, No **1**, pp 42-48.
- [38] *Modelos de regresión*. Ecología Metodológica y Cuantitativa, Departamento de Ecología e Hidrología. Universidad de Murcia. Curso 2008/2009.
<http://ocw.um.es/ciencias/ecologia-metodologica-y-cuantitativa/material-de-clase-1/emc.tema4.pdf>
- [39] Montgomery, D., Peck, E., Vining, G., (2006). *Introducción al análisis de regresión lineal*, Tercera edición. Compañía Editorial Continental.
- [40] Muir, L., and Kay, B., (1998). *Aedes Aegypti survival and dispersal estimated by mark-release-recapture in northern Australia*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **58**, No **3**, pp 277-282.
- [41] Newton, E., Reiter, P., (1992). *A model of the transmission of dengue fever with an evaluation of the impact of ultra-low volume (ULV) insecticide applications on dengue epidemics*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **47**, No **6**, pp 709-720.
- [42] Nishiura, H., (2008). *Duration of short-lived cross-protective immunity against a clinical attack of dengue: A preliminary estimate*. Dengue Bulletin of the World Health Organization, Vol **32**, pp 55-66.
- [43] Noticias Nacionales: Salud declara epidemia de dengue. Inter News Service/-Primera Hora. Accesado Septiembre 2014.

- <http://redbetances.com/en-la-prensa/60-monitoreo-diario-de-prensa/266--monitoreo-de-prensa-martes-16-de-febrero-de-2010.html>
- [44] Nuraini, N., Soewono, E., Sidarto, K., (2007). *Mathematical Model of Dengue Disease Transmission with Severe DHF Compartment*. Bulletin of the Malaysian Mathematical Sciences Society, Vol **2**, No **3(2)**, pp 143-157.
- [45] Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico. Accesado Septiembre 2014.
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
- [46] Información Regional Dengue: Número de Casos. Accesado Septiembre 2014.
http://new.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=264&Itemid=363
http://www.paho.org/mex/index.php?option=com_content&view=category§ionid=96&id=804&Itemid=338
- [47] Pizarro, D., (2009). *Dengue, Dengue Hemorrágico*. Acta Pediátrica costarricense, Vol **21**, No **1**, pp 8-17.
- [48] Rigau, J., Vance, A., Clark, G., (2001). *The dengue and dengue hemorrhagic fever epidemic in Puerto Rico, 1994-1995*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **64**, pp 67-74.
- [49] Rigau, J., Ayala, A., García, E., Hudson, S., Vance, A., Reiter, P., Cano, M., Clark, G., (2002). *The reappearance of dengue-3 and a subsequent dengue-4 and Dengue-1 epidemic in Puerto Rico in 1998*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **67**, No **4**, pp 355-362.
- [50] Rios-Doria, D., Chowell, G., (2009). *Qualitative analysis of the level of cross-protection between epidemic waves of the 1918-1919 influenza pandemic*. Journal of Theoretical Biology. Vol **261**, pp 584-592.
- [51] Schneider, J., Droll, D., (2001) . *A timeline for dengue in the Americas to December 31, 2000 and notified first occurrences*. Washington, DC: Pan American Health Organization.

- [52] Scott, T., Amerasinghe, F., Morrison, A., Lorenz, L., Clark, G., Strickman, D., Kitayapong, P., Edman, J., (2000). *Longitudinal Studies of Aedes aegypti (Diptera: Culicidae) in Thailand and Puerto Rico: Blood Feeding Frequency*. Entomological Society of America, Vol **37**, No **1**, pp 89-101. Published By: Entomological Society of America
- [53] Seber, G. A. F. and Wild, C. J. (2003). *Nonlinear Regression*. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey.
- [54] Ellner, S. and Guckenheimer, J.,(2006)*Dynamic Models in Biology*. Princeton University Press.
- [55] Sutton, K.L., Banks, H.T., Castillo-Chavez, C., (2008). *Estimation of invasive pneumococcal disease dynamics parameters and the impact of conjugate vaccination in Australia*. Mathematical Biosciences and Engineering. Vol **5**, No 1, pp 175-204.
- [56] Sistema de Vigilancia Pasiva de Dengue, Departamento de Salud de Puerto Rico y Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Subdivisión de Dengue.
- [57] Tewa, J., Dimi, J., Bowong, S., (2007). *Lyapunov functions for a dengue disease transmission model*. Chaos, Solitons and Fractals, Vol **39**, pp 936-941.
- [58] Thrión, J., (2003). *El mosquito Aedes aegypti y el dengue en México*. Bayer Environmental Science.
- [59] Tomashek, K., Rivera, A., Muñoz, J., Hunsperger, E., Santiago, L., Padro, O., Garcia, E., Wellington, S., (2009). *Description of a Large Island-Wide Outbreak of Dengue in Puerto Rico, 2007*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **81**, No **3**, pp 467-474.
- [60] Vaughn, D., Green, S., Kalayanarooj, S., Innis, B., Nimmannitya, S., Suntayakorn, S., Rothman, A., Ennis, F., Nisalak, A., (1997). *Dengue in the Early Febrile Phase: Viremia and Antibody Responses*. The Journal of Infectious Diseases, Vol **176**, pp 322-330.
- [61] Van den Driessche, P., Watmough, J. *Mathematical Epidemiology*, Número 1945. Chapter 6: Further Notes on the Basic Reproduction Number.

- [62] Van den Driessche, P., Watmough, J., (2002). *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*. Mathematical Biosciences, Vol **180**, pp 29-48.
- [63] Velasco, J., (1999). *Sobre enfermedades infecciosas*. Miscelánea Matemática, Vol **29**, pp 51-72.
- [64] Von Allmen, S., Lopez, R., Woodall, J., Morens, D., Chirjboga, J., Casta, A.,(1979). *Epidemic dengue fever in Puerto Rico, 1977: A cost analysis*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol **28**, No **6**, pp 1040-1044.
- [65] Watts, D., Burke, D., Harrison, B., Whitmire, R., 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, Vol **36**, No **1**, pp 143-152.
- [66] Wearing, H., Rohani, P., (2006). *Ecological and immunological determinants of dengue epidemics*. Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol **103** ,pp 11802-11807.