



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Análisis de un Modelo Estocástico para un Brote de Dengue Clásico

Germán Arturo Marcillo Hernández

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
Departamento de Matemáticas y Estadística
Manizales, Colombia
2017

Análisis de un Modelo Estocástico para un Brote de Dengue Clásico

Germán Arturo Marcillo Hernández

Tesis presentada como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias-Matemática Aplicada

Director:
Dr. Aníbal Muñoz Loaiza

Codirector:
Dr. Gerard Olivar Tost

Línea de Investigación:
Biomatemática

Grupos de Investigación:
Grupo en Modelación Matemática en Epidemiología (GMME)
Universidad del Quindío

ABCDynamics, Percepción y Control Inteligente
Universidad Nacional de Colombia

Manizales, Colombia
2017

Analysis of a Stochastic Model for a Classic Dengue Outbreak

Germán Arturo Marcillo Hernández

Thesis for the degree of:
Master in Science-Applied Mathematics

Supervisors:
Dr. Aníbal Muñoz Loaiza
Dr. Gerard Olivar Tost

Líne of Research:
Mathematical Biology

Research Groups:
Grupo en Modelación Matemática en Epidemiología (GMME)
Universidad del Quindío

ABCDynamics, Percepción y Control Inteligente
Universidad Nacional de Colombia

Manizales, Colombia
2017

Dedicatoria

A mi madre María del Socorro Hernández R.

A mi padre Luis Alberto Marcillo R.

A mi hermana Beatriz Rubiela M. H.

A mi hermano Marcelo Hernán M. H.

A mi hermano Luis Alberto M. H.

A toda mi familia.

Agradecimientos

A Dios por su protección y bendición en el transcurso de mi vida personal y profesional y a mi familia por su infinito apoyo incondicional y sus sabias palabras y enseñanzas que cada día me hacen mejor persona.

A los profesores Aníbal Muñoz Loaiza y Gerard Olivar Tost por su acertada dirección y por brindarme su apoyo y ayuda incondicional haciendome crecer como persona y profesional.

A mis compañeros y amigos por su ayuda directa o indirecta en el desarrollo de esta investigación.

A la Dirección de Investigaciones de la Universidad Nacional de Colombia por el proceso de formación profesional y humano.

Al Grupo de Modelación Matemática en Epidemiología de la Universidad del Quindío.

Resumen

La siguiente investigación se enfoca en la modelación estocástica de una dinámica particular de los casos de Dengue para una población constante con un número inicial de susceptibles e infectados, una fuerza de infección que depende del tiempo y una función generadora de probabilidad de la que se deriva una ecuación diferencial parcial (EDP) lineal de primer orden cuya solución permite adjudicar probabilidades a cada uno de los estados del modelo y sus transiciones. La fuerza de infección se estima numéricamente tomando como base un sistema dinámico compuesto por ecuaciones diferenciales ordinarias. Se aplica el método de las características para encontrar la solución analítica de la EDP y posteriormente se derivan de forma analítica las probabilidades marginales del proceso estocástico, mediante simulaciones en Matlab con los casos de Dengue reportados en la ciudad de Neiva se estiman las probabilidades en el tiempo. Además, aplicando la función generadora acumulante se deriva un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias cuya solución numérica, también soportada con los datos de Neiva y la fuerza de infección estimada, generan gráficos que muestran los valores de las medidas estadísticas en el tiempo. Finalmente se hace un comparativo de los resultados de las simulaciones para comprender la dinámica probabilística del proceso infeccioso en la población. **Palabras clave:** (Dengue, *Aedes aegypti*, proceso estocástico, función generadora de probabilidad, función acumulante, método de las características, probabilidad).

Abstract

This research study discusses the stochastic modelling of a particular dynamic referring to Dengue outbreaks within a population of possible cases and infected patients. The outbreaks depend on time and probability using a partial differential equation (PDE), a linear and first order equation; when solving the equation it is possible to allocate probabilities to each and every one of the model stages and its transitions. Severe infection cases are numerically estimated building its dynamic system upon ordinary differential equations. The characteristics method is carried out in order to find the PDE analytical solution and afterwards, the time probabilities are estimated through the derivation of the marginal probabilities of the stochastic process and Matlab simulations; both procedures are performed in the Dengue cases found in the city of Neiva. Furthermore, the cumulative generator function is also carried out to derive an ordinary and differentiate equation system whose solution is mainly numerical. The data is also provided from the cases found in Neiva and the estimated infection scope produced graphic data to observe the statistical measurements in time. To conclude, a comparison between the results of the simulations performed was made in order to comprehend the probabilistic dynamic of the infectious process within the population studied.

Keywords: (Dengue, *Aedes aegypti*, stochastic processes, Probability-generating function, Cumulative function, Method of the characteristics, probability)

Introducción

En Colombia la infestación por *Aedes aegypti* de más del 90 % del territorio nacional situado por debajo de los 2,200 m.s.n.m junto con los cambios de temperaturas provocados por fenómenos climáticos y el aumento de la población en condiciones insalubres, ha provocado que el virus del Dengue se propague con gran intensidad y que incluso nuevos virus empiecen a desarrollarse en la región [41]. El último boletín epidemiológico Semana 52 del 2016, entregado a la comunidad por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica Nacional (SIVIGILIA), notificó un total de 103,822 casos de dengue a nivel nacional, donde departamentos como Antioquia, Valle del Cauca, Santander, Tolima, Cundinamarca, Huila, Risaralda, Norte de Santander, Meta, Quindío y Boyacá, reportaron el 86,2 % de los casos. En consecuencia, el Ministerio de Salud y Protección social ha prendido las alarmas para monitorear y controlar la transmisión de estos virus y sus efectos en la población.

Diferentes teorías y modelos matemáticos aplicadas a la epidemiología han permitido comprender las dinámicas de estos virus y sus efectos en la población, además, herramientas importantes como los métodos numéricos y simulaciones computacionales han sido utilizadas para tratar y entender dinámicas más complejas, incluso, para pronosticar los efectos futuros de un brote en una cierta población y las probabilidades en el tiempo de los estados de una determinada enfermedad.

En este trabajo investigativo se formula y se analiza un modelo matemático estocástico con base en una dinámica tipo SIR para un brote de dengue, con fuerza de infección en el tiempo, estimada a partir de un modelo dinámico e información estadística del reporte de casos del dengue de la ciudad de Neiva. Se derivan formulas analíticas para las probabilidades marginales y se estiman numéricamente probabilidades particulares así como medidas estadísticas de las variables aleatorias de la dinámica estocástica del dengue.

En el primer capítulo se presentan algunos aspectos epidemiológicos de la enfermedad que dan las pautas necesarias para entender la enfermedad y los aspectos fundamentales que estructuran el posterior modelo estocástico. En el segundo capítulo se recopilan aspectos teóricos de los modelos matemáticos y estocásticos utilizados para construir y analizar el proceso estocástico de la dinámica tipo SIR para un brote de dengue, caso particular de la población de la ciudad de Neiva (Colombia). En el tercer capítulo se hace una predicción de los casos futuros de dengue en Neiva utilizando el software R y el algoritmo del modelo ARIMA en series de tiempo. En el cuarto capítulo se define el modelo matemático para la fuerza de infección (FI) y su respectivo modelo determinista que permite estimar la FI del dengue para la ciudad de Neiva como una función dependiente del tiempo. En el quinto capítulo se formula y analiza el modelo SIR como un proceso estocástico biva-

riado, se establecen las probabilidades de transición, posteriormente mediante métodos probabilísticos utilizando la función generadora de probabilidad se deriva una ecuación diferencial parcial (EDP), cuya solución permite construir el modelo probabilístico de la dinámica SIR del dengue. En el capítulo seis se soluciona la EDP aplicando el método de las características y se establecen de forma analítica las distribuciones de probabilidad marginales de cada variable aleatoria del modelo SIR. En el séptimo capítulo se estiman numéricamente las probabilidades marginales de las variables aleatorias de la dinámica estocástica y se hace un análisis a diferentes escenarios de simulación. En el octavo capítulo se define la función generadora acumulante de la que se deriva un sistema de ecuaciones diferenciales cuya solución numérica genera gráficos que representan los valores de la esperanza, varianza y covarianza de las variables aleatorias en el tiempo. Finalmente en el noveno capítulo se hace un análisis general de los resultados teóricos y numéricos, y se establecen las conclusiones de la investigación.

Contenido

Agradecimientos	IX
Resumen	XI
Introducción	XIII
1. Aspectos epidemiológicos	1
1.1. Enfermedad del dengue	2
1.1.1. El mosquito transmisor	2
1.1.2. El virus	4
1.2. Mecanismos de control	4
2. Generalidades Matemáticas	6
2.1. Modelos ARIMA: modelos de Box-Jenkins	6
2.2. Modelos Autorregresivos	7
2.3. Modelo de medias móviles	7
2.4. Funciones de autocorrelación y autocorrelación parcial (ACF-PACF)	8
2.5. Modelo autorregresivo integrado de media móvil (ARIMA)	9
2.6. Procesos estocásticos	10
2.6.1. Clasificación de los procesos estocásticos.	11
2.6.2. Proceso de Poisson	11
3. Casos de dengue y pronóstico en la ciudad de Neiva	14
4. Fuerza de Infección de Neiva	19
5. Modelo Estocástico tipo SIR para los casos de dengue	23
5.1. Función generadora de probabilidad FGP	26
5.1.1. Definición y propiedades de la FGP	26
6. Solución de la EDP por el método de las características	28
6.1. Solución cerrada de la EDP y distribuciones de probabilidad marginales	30
6.1.1. Solución de las ecuaciones diferenciales ordinarias	30

6.2. Distribuciones de probabilidad	31
6.2.1. Distribuciones de probabilidad marginales de las v.a.s X_t y Y_t	32
6.2.2. cálculo de las derivadas parciales de orden superior	32
7. Estimación numérica de las probabilidades en el tiempo	35
7.1. Probabilidades calculadas para la FI del 2010 $\lambda_1(t)$	35
7.2. Probabilidades calculadas para la FI pronosticada para el 2019 $\lambda_2(t)$	37
8. Función generadora acumulante	40
8.1. Ecuaciones diferenciales ordinarias con variables de tipo estadístico	40
9. Conclusiones y recomendaciones	45
9.1. Conclusiones	45
9.2. Participaciones y producción	47
9.3. Trabajo a futuro	48
A. Anexos: Algoritmos en R y en Matlab	49
A.1. Algoritmos modelo ARIMA para serie de tiempo casos dengue de Neiva	49
A.2. Algoritmos en Matlab para solución del sistema (4-1)	51
A.3. Algoritmos en Matlab para el método de Simpson	53
A.4. Algoritmos en Matlab para estimación Fuerza de Infección	53
A.5. Algoritmos en Matlab para el sistema (8-5) - medidas estadísticas	55
A.6. Tabla de datos de casos dengue - semanas (SIVIGILIA)	60
Bibliografía	62

1. Aspectos epidemiológicos

Las enfermedades virales transmitidas por artrópodos hoy en día se han convertido en un problema de salud pública mundial, debido a factores como el cambio climático, el aumento de la población, la acumulación de residuos y elementos contaminantes, las inadecuadas formas de reciclaje y los controles insuficientes de los vectores. El dengue es una enfermedad viral aguda causada por el virus del dengue y transmitida al hombre por el mosquito *Aedes aegypti*, su principal vector. El virus es causado por cuatro serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4), los cuales circulan simultáneamente en Colombia. Los serotipos no desencadenan inmunidad cruzada lo cual significa que los individuos que se recuperan de alguno de ellos adquiere inmunidad permanente contra él, pero sólo inmunidad temporal y parcial contra los otros tres [48]. Se estima que cada año puede haber entre 50 y 100 millones de casos de dengue en todo el mundo [41].

Las primeras epidemias de dengue reportadas datan de 1779-1780 en Asia, África y América del Norte. La ocurrencia casi simultánea de los brotes en tres continentes indica que estos virus y el mosquito, vector que los transporta, han estado ampliamente distribuidos en las áreas tropicales durante más de 200 años [48].

Después de la Segunda Guerra Mundial comenzó una pandemia de dengue en el Sureste Asiático, desde entonces se ha venido propagando por el resto del mundo. La primera epidemia de dengue hemorrágico en el Sureste Asiático se dio en los años 1950, pero para 1975 ya se había convertido en una causa frecuente de hospitalización y muerte entre los niños de muchos países de la región. En el Pacífico, se reintrodujeron nuevamente los virus del dengue a principio de los años 1970, después de una ausencia de más de 25 años. La actividad epidémica causada por cuatro virus diferentes se ha intensificado en los últimos años y varias islas se han visto afectadas por epidemias importantes de dengue hemorrágico [16].

La situación del dengue en América se ha agravado durante los últimos 20 años con el incremento del número de casos y países afectados, y una mayor frecuencia de las manifestaciones graves del virus y el síndrome de choque del dengue.

En Colombia la aparición del primer caso de dengue hemorrágico se dio en diciembre de 1989 en Puerto Berrio (Antioquía) y en 1998 se notificó por primera vez la presencia de *Aedes albopictus* en Leticia Amazonas. Desde entonces el número de infectados en el país

ha tenido un considerable crecimiento [12].

1.1. Enfermedad del dengue

El dengue es una infección viral transmitida por artrópodos, siendo la picadura del mosquito *Aedes aegypti* el vector principal de transmisión de la enfermedad. Es causada por cuatro serotipos: DEN1, DEN2, DEN3 y DEN4 que pueden producir alguno de los tres tipos de la enfermedad ya mencionados. Los individuos que se recuperan de alguno de estos serotipos adquieren inmunidad permanente contra él, pero solo inmunidad temporal y parcial contra los otros tres [29].

La fiebre del dengue se caracteriza por el comienzo agudo de fiebre alta, dolor de cabeza frontal, dolor retro-orbitario, mialgias, artralgias, náuseas, vómitos y a menudo erupción máculo-papular. Además muchos pacientes pueden notar alteraciones en el sentido del gusto. Los síntomas tienden a ser más leves en los niños que en los adultos y la enfermedad puede confundirse clínicamente con la influenza, el sarampión o la rubeola [40].

Las manifestaciones de la enfermedad pueden variar en intensidad, desde pasar desapercibidas hasta los síntomas descritos anteriormente. La fase aguda, que dura hasta una semana, es seguida por un período de convalecencia de una a dos semanas, caracterizada por debilidad, malestar y anorexia. Los pacientes con Síndrome de Choque están en peligro de muerte, si no se les administra el tratamiento adecuado, el paciente puede morir de 12 a 24 horas estando consciente hasta el final o recuperarse con rapidez después del tratamiento [29].

1.1.1. El mosquito transmisor

El agente causal de la enfermedad del dengue es el mosquito *Aedes aegypti* una especie del subgénero *Stegomyia* cosmotropical localizado dentro de los 20 grados isoterma.

El *Aedes aegypti* hembra se alimenta de sangre de mamíferos, roedores, aves, etc; como también de los néctares de las flores. El mosquito realiza sus actividades en un entorno de la población humana, pues, dispone de alimento, criaderos para ovopositar y sitios para descansar generalmente en contenedores artificiales hechos por el hombre. El mosquito macho se alimenta de néctares de las flores que crecen a su alrededor [35].

Su ciclo de vida comprende: el huevo, cuatro estados larvarios, un estado de pupa y etapa adulta, las tres primeras corresponden a la fase acuática o estados inmaduros y la última la aérea. Los mosquitos hembra necesitan alimentarse de sangre para lograr la maduración de sus huevecillos y de esta manera se puedan reproducir. Los criaderos ideales son los que



Figura 1-1.: Mosquito *Aedes aegypti* [www.orientar.blogspot.com]

contienen agua limpia, que están bajo sombra y tienen buena calidad de materia orgánica, sin que ésta sea excesiva, ya que, provocaría que el agua se descomponga rápidamente. El período acuático dura en promedio de 7 a 10 días, pero puede duplicarse si los alimentos son escasos o si la temperatura baja de 25 grados o disminuir si sucede lo contrario. El mosquito adulto en condiciones naturales sobrevive un promedio entre 15 y 30 días, alimentándose cada tres días. A temperaturas menores a los 4°C o mayores a 40°C los mosquitos no sobreviven [38].

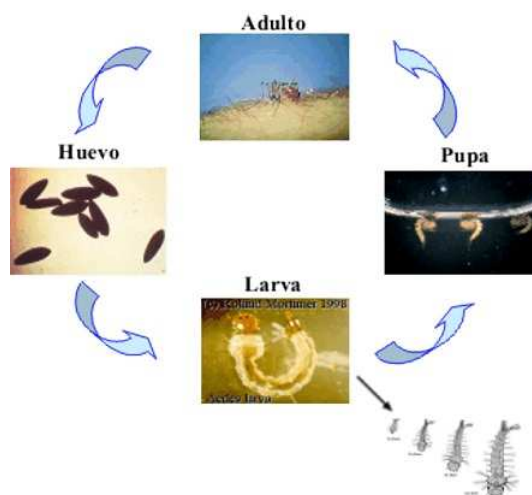


Figura 1-2.: Ciclo de vida *Aedes aegypti* [www.eps-salud.com.ar]

1.1.2. El virus

Estudios antigénicos han demostrado que los virus del dengue deben ser clasificados como *flavivirus* (familia *Flaviviridae*) y consisten en cuatro serotipos antigénicamente distintos (DEN-1 al 4). Se reproduce en las células del sistema hematopoyético y reticuloendotelial, produciendo así, una fuerte fiebre hemorrágica viral y un severo síndrome de choque viral [38].

El virus mide de 40 a 50 nm de diámetro con capsida icosaédrica y genoma de RNA monocatenario, no segmentado, de polaridad positiva. Se adhiere a las células eucariotas, ingresa a ellas por viropexis, se replica en el citoplasma y se ensambla en el retículo endoplásmico. Su genoma codifica una poliproteína que es luego procesada en 10 polipéptidos: 3 estructurales (una proteína de nucleocapsida C, una membranosas prM y una glicoproteína de envoltura E: hemaglutinante y de adherencia) y 7 no estructurales, de los cuales se destaca el NS1, que puede inducir, como E, una respuesta inmune protectora [22].

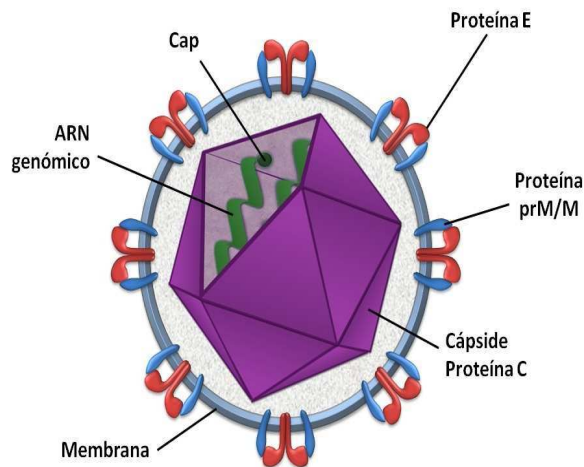


Figura 1-3.: Virus del dengue [23]

1.2. Mecanismos de control

Son muchos los obstáculos que los investigadores han enfrentado a la hora de encontrar una vacuna óptima para el virus del dengue, entre ellos la complicada patogénesis, las respuestas inmunitarias protectoras de los serotipos de la enfermedad, la falta de estabilidad genética en las etapas de producción del virus, etc., es por eso, que en el momento la única alternativa que se tiene para erradicar la enfermedad es controlar los mosquitos que la transmiten [18].

Se distinguen tres tipos de control:

- **Control Mecánico o Preventivo.** Consiste en aplicar programas comunitarios cuyo propósito sea la eliminación de los criaderos en el entorno de la población afectada, es decir, mediante una fuerte colaboración de todos los habitantes, eliminar adecuadamente los recipientes donde los mosquitos pueden establecer sus criaderos, y mantener en buen estado higiénico los elementos utilizados para almacenar agua, de uso en los hogares, así se afectaría el proceso reproductivo del mosquito.
- **Control Químico.** Usar sustancias químicas como larvicidas e insecticidas, con grados de toxicidad baja para no contaminar el ambiente, entre estos están el temephos y Malathion [6]
- **Control Biológico.** Consiste en utilizar otras especies que sirven como depredadores del mosquito. Microorganismos (bacterias, hongos, nemátodos y virus) capaces de atacar insectos, peces larvívoros o mosquitos que en estado larvario depredan otras larvas [41].

2. Generalidades Matemáticas

En este capítulo se recopilan aspectos teóricos de los modelos matemáticos y estocásticos utilizados para construir y analizar el proceso estocástico de la dinámica tipo SIR para un brote de dengue, caso particular de la población de la ciudad de Neiva (Colombia). El hecho de seleccionar una población determinada, es con el propósito de darle aplicación a los resultados analíticos de la investigación y así comprender de forma probabilística los efectos del dengue durante el tiempo (semanas) en la población, de esta manera, son relevantes dos aspectos: la recopilación de datos estadísticos sobre los casos de dengue reportados en la ciudad de Neiva como una serie temporal en semanas, y los modelos matemáticos adecuados para este proceso; así, después de una revisión a la literatura relacionada con el análisis de series de tiempo y los pronósticos, y especialmente el contar con una suficiente información sobre algoritmos desarrollados en el software R [45][52], relacionados con esta metodología, se optó por la utilización de los modelos ARIMA. A continuación se dedicará un primer aparte de este capítulo para mencionar características y propiedades de este modelo acorde a los diferentes aportes de algunos investigadores que trabajan en estos campos, además, se dejará gran parte de este capítulo para definir los procesos estocásticos y con ellos los Proceso de Poisson que se relacionan con el objeto de la investigación.

2.1. Modelos ARIMA: modelos de Box-Jenkins

La metodología de los modelos autorregresivos integrados de medias móviles (ARIMA), fueron desarrollados por Box-Jenkins en 1976, y consisten en encontrar modelos matemáticos que representen el comportamiento de una serie temporal y permitan hacer previsiones a partir de los datos pasados de la serie y los errores de previsión; la característica mencionada y los demás detalles del modelo pueden consultarse a mayor profundidad en Box et al (2015)[5] y De Rivera (2005)[37]. Al realizar una revisión a la literatura, investigadores como Masundi et al (2016)[42] quienes utilizan los modelos ARIMA para estudiar el PBI de Kenia, afirman que esta metodología de pronóstico es diferente a la mayoría de los demás métodos, pues, no asume ningún patrón particular en los datos históricos de la serie que se quiere pronosticar y tiene la ventaja de usar la propia información de la serie para generar un pronóstico adecuado que es posible validarlo con pruebas esta-

dísticas confiables. Igualmente Jiménez et al (2006)[17] quienes llevan a cabo un estudio a partir de una serie con estacionalidad procedente del sector turístico en España aplicando modelos ARIMA, configuran a ésta metodología como una herramienta útil, pues producen mejores resultados que los procedimientos clásicos de descomposición de series temporales. Otra característica importante es la posibilidad que brinda el software R de construir y analizar series de tiempo y hacer pronósticos con los diferentes algoritmos y paquetes creados relacionados con el modelo ARIMA, algunos de los cuales se aplicaron en la presente investigación y que pueden consultarse en Coghlan (2015)[8], Pham (2013)[34] y Zucchini & Nenadić (2011)[52].

A continuación se dará una descripción general del modelo ARIMA.

2.2. Modelos Autorregresivos

Un modelo de series de tiempo se define como autorregresivo si la variable explicativa (endógena)[5] de un periodo t es explicada por las observaciones de ella misma correspondiente a períodos anteriores, añadiéndose un término de error. Un modelo autorregresivo que depende de sus últimos p valores se denota por $AR(p)$ y se puede escribir de forma compacta como 2-1

$$y_t = c + \alpha_1 y_{t-1} + \alpha_2 y_{t-2} + \alpha_3 y_{t-3} + \dots + \alpha_p y_{t-p} + \varepsilon_t \quad (2-1)$$

Donde, y_t y ε_t son respectivamente el valor actual y el error aleatorio en el período de tiempo t , $\alpha_j (j = 1, \dots, p)$ son los parámetros del modelo y c es una constante. Además, $\varepsilon_t \sim NID(0, \sigma^2)$ [47] (ruido blanco con media cero y varianza constante). Para estimar los parámetros de un proceso $AR(p)$ usando la serie de tiempo dada, se suelen utilizar las ecuaciones de Yule-Walker [21].

2.3. Modelo de medias móviles

Un modelo de media móvil usa errores del pasado como variable explicativa, específicamente explica el valor de una determinada variable en un período de tiempo t en función de un término independiente y una sucesión de errores correspondientes a períodos precedentes. Un modelo de orden q denotado por $AM(q)$ esta dado por 2-2

$$y_t = \mu + \theta_1 \varepsilon_{t-1} + \theta_2 \varepsilon_{t-2} + \theta_3 \varepsilon_{t-3} + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q} + \varepsilon_t \quad (2-2)$$

Donde μ es la media de la serie, θ_j ($j = 1, 2, \dots, q$) son los parámetros del modelo. Además $\varepsilon_t \sim NID(0, \sigma^2)$.

Los modelos *AR* y *AM* pueden combinarse eficazmente para formar una clase general y útil de modelos de series de tiempo, conocidos como modelos ARMA. matemáticamente un modelo ARMA(p, q) está representado como 2-3

$$y_t = c + \varepsilon_t + \sum_{i=1}^p \alpha_i y_{t-i} + \sum_{j=1}^q \theta_j \varepsilon_{t-j} \quad (2-3)$$

Donde los ordenes del modelo p, q se refieren a los términos p autorregresivo y q media móvil.

2.4. Funciones de autocorrelación y autocorrelación parcial (ACF-PACF)

Para determinar un modelo adecuado para una serie de tiempo dada, es necesario llevar a cabo el análisis ACF y PACF. La importancia de estas medidas estadísticas radica en que dan a conocer cómo las observaciones en una serie de tiempo están relacionadas entre sí, además que determinan los ordenes del modelo ARMA. Matemáticamente se definen así [5]:

Para una serie de tiempo $\{y_t, t = 0, 1, 2, \dots\}$. La *ACF* se define como el coeficiente de correlación lineal simple entre las variables y_t y y_{t-k} al retraso k como 2-4:

$$\rho_k = \text{corr}(y_t, y_{t-k}) = \frac{\text{COV}(y_t, y_{t-k})}{\sqrt{V(y_t)}\sqrt{V(y_{t-k})}} \quad (2-4)$$

Con las siguientes propiedades:

- (a) $\rho_0 = 1$
- (b) $-1 \leq \rho_k \leq 1$
- (c) $\rho_k = \rho_{-k}$

La *PACF* se define como la correlación lineal existente entre y_t y y_{t-k} separadas por k períodos cuando no se considera el efecto que tiene los retardos intermedios entre ellas y se expresa como 2-5:

$$\pi_k = \text{corr}(y_t, y_{t-k} / y_{t-1}y_{t-2}\dots y_{t-k+1})$$

$$\pi_k = \frac{\text{COV}(y_t - \hat{y}_t, y_{t-k} - \hat{y}_{t-k})}{\sqrt{V}(y_t - \hat{y}_t)\sqrt{V}(y_{t-k} - \hat{y}_{t-k})} \quad (2-5)$$

Siendo \hat{y}_t y \hat{y}_{t-k} los resultados de las mejores predicciones por Mínimos Cuadrados Ordinarios (MCO), es decir:

$$\hat{y}_t = \beta_1 y_{t-1} + \beta_2 y_{t-2} + \dots + \beta_k y_{t-k}$$

2.5. Modelo autorregresivo integrado de media móvil (ARIMA)

El modelo ARMA, solo es aplicable para datos de series de tiempo estacionarias, esto es, la media y la varianza son constantes en el tiempo y la covarianza es invariante en el tiempo. Sin embargo, en la práctica muchas series muestran un comportamiento no estacionario. Por esta razón se propone el modelo ARIMA que es una generalización de un modelo ARMA, e incluye los casos de series de tiempo no estacionarias, y consiste en diferenciar una serie de tiempo d veces para hacerla estacionaria, para luego aplicarle un modelo ARMA(p,q). El modelo no estacionario se nota por ARIMA(p,d,q), donde p es el número de términos autoregresivos, d es el número de diferencias y q es el número de términos de media móvil. Su expresión matemática es 2-6:

$$y_t^d = c + \alpha_1 y_{t-1}^d + \dots + \alpha_p y_{t-p}^d + \theta_1 \varepsilon_{t-1}^d + \dots + \theta_q \varepsilon_{t-q}^d + \varepsilon_t^d \quad (2-6)$$

Donde α_i , ($i = 1, 2, \dots, p$) y θ_j , ($j = 1, 2, \dots, q$) son los parámetros a estimar y ε_t^d es un proceso de ruido blanco.

Los procesos y algoritmos matemáticos expuestos sobre el análisis de series de tiempo y el pronóstico con el modelo ARIMA, dan a conocer la existencia de tres etapas importantes:

- Identificación del modelo, que incluye que los errores de previsión ε_t se distribuyan normalmente con media cero y desviación constante (ruido blanco), y además la aplicación de ACF y PACF.
- Estimación de parámetros, acorde a los ordenes del proceso de ajuste según el ACF y PACF.
- Pronóstico de la serie de tiempo.

El software R ofrece algunas facilidades para llevar a cabo las tres etapas, utilizando una serie de algoritmos y paquetes relacionados con los modelos matemáticos expuestos.

Para la primera etapa, en R, se genera la serie de tiempo la cual se diferencia [34] y se construye un histograma de densidad, lo que comprueba que la distribución de los errores de previsión es una curva normal con media cero y desviación constante ($\varepsilon_t \sim NID(0, \sigma^2)$); además este proceso hace que la serie sea estacionaria. Para el análisis de ACF y PACF se trazan gráficos en R que indican el orden adecuado del retardo en el modelo $ARIMA(p, d, q)$. Finalmente para las dos etapas siguientes, con el paquete *forecast* de R, se realiza el proceso de pronóstico que genera los parámetros del modelo ARIMA y la serie de tiempo con los datos del pronóstico; es importante mencionar, que en este método se adiciona la estacionalidad de la serie a partir del cálculo de un período adecuado, el cual se realiza mediante la construcción de un espectrograma (periodograma) [39]. Estos procesos se desarrollan en el capítulo 3 con la serie temporal de casos de dengue para la ciudad de Neiva.

2.6. Procesos estocásticos

Para concebir la definición de un proceso estocástico es necesario hacer una descripción de lo que es un espacio de probabilidad asociado a un experimento aleatorio.

Un *espacio de probabilidad* es una triplete (Ω, \mathcal{F}, P) , donde:

- (I) Ω es el conjunto de todos los posibles resultados de el experimento aleatorio, y es llamado el *espacio muestral*
- (II) \mathcal{F} es una familia de subconjuntos de Ω que tiene la estructura de una σ -álgebra:
 - (a) $\phi \in \mathcal{F}$
 - (b) Si $A \in \mathcal{F}$, entonces su complemento A^c también pertenece a \mathcal{F}
 - (c) $A_1, A_2, \dots \in \mathcal{F} \Rightarrow \bigcup_{i=1}^{\infty} A_i \in \mathcal{F}$
- (III) P es una función que asocia un número $P(A)$ a cada conjunto $A \in \mathcal{F}$ con las siguientes propiedades:
 - (a) $0 \leq P(A) \leq 1$
 - (b) $P(\Omega) = 1$
 - (c) Para una sucesión A_1, A_2, \dots de conjuntos disjuntos en \mathcal{F} (es decir, $A_i \cap A_j = \phi$, si $i \neq j$), $P\left(\bigcup_{i=1}^{\infty} A_i\right) = \sum_{i=1}^{\infty} P(A_i)$

Los elementos de la σ -álgebra \mathcal{F} son llamados *eventos* y la función P es llamada una *medida de probabilidad*.

Definición 1. Sea un espacio de probabilidad (Ω, \mathcal{F}, P) . Sea T un conjunto de índices, contable o incontable, y un espacio medible (E, \mathcal{B}) donde \mathcal{B} es la σ -álgebra de Borel sobre E . Para cada t en T , sea X_t una variable aleatoria que toma valores en (E, \mathcal{B}) . Entonces, la colección $\{X(t), t \in T\}$ es llamada un proceso estocástico sobre (Ω, \mathcal{F}, P) , es decir $X_t : (\Omega, \mathcal{F}) \rightarrow (E, \mathcal{B})$ para $t \in T$ ([7], p.53).

$X_t : (\Omega, \mathcal{F}) \rightarrow (E, \mathcal{B})$ es llamado el espacio de probabilidad subyacente del proceso $\{X(t), t \in T\}$. Por otra parte, para todo $w \in \Omega$, el mapeo $X(\cdot, w) : t \in T \rightarrow X_t(w) \in E$ es llamada la trayectoria del proceso correspondiente a w .

2.6.1. Clasificación de los procesos estocásticos.

Las características probabilísticas, las relaciones de dependencia, los espacios de estado y parametral de las variables aleatorias (v.a) definen y caracterizan a una variedad de procesos estocásticos, entre ellos: Procesos Estacionarios, Procesos de Media Móvil, Procesos de Markov, Procesos Continuos, Procesos de Wiener, etc.; se han nombrado los más generales teniendo en cuenta la clasificación y análisis que se hace de estos procesos en el libro de Severini et al. (2005, p.170-195)[43]. Dentro de los procesos continuos, se destaca el *Proceso de Poisson*, y es de suma importancia para la investigación debido a que sus propiedades probabilísticas se relacionan con el objeto de estudio al construir el modelo estocástico, es así, que, a continuación se puntualiza en una de las definiciones de éste proceso junto con algunas propiedades; el hecho de mencionar que sólo se tomará una de las definiciones, es porque existen otras formas de definir este proceso y que se caracterizan por ser constructivas, por eso, se recomienda revisar el libro de Rincón (2012, p.115)[36] para profundizar más en estos aspectos estocásticos.

2.6.2. Proceso de Poisson

Definición 2. Un *Proceso de Poisson* de parámetro $\lambda > 0$ es un proceso a tiempo continuo $\{X_t : t \geq 0\}$, con espacio de estados $\{0, 1, \dots\}$, y que cumple las siguientes propiedades:

- (a) $X_0 = 0$; si $s < t$ entonces $X_s \leq X_t$
- (b) Para cualquier $n \geq 1$ y para cualquier $0 \leq t_1 < \dots < t_n$ los incrementos $X_{t_n} - X_{t_{n-1}}, \dots, X_{t_2} - X_{t_1}$ son variables aleatorias independientes.
- (c) Para cualquier $t \geq 0$, y cuando $\Delta t \rightarrow 0$,
 - $P(X_{t+\Delta t} - X_t \geq 1) = \lambda \Delta t + o(\Delta t)$

- $P(X_{t+\Delta t} - X_t \geq 2) = o(\Delta t)$
- $P(X_{t+\Delta t} - X_t = 0) = 1 - \lambda\Delta t + o(\Delta t)$

La función $o(\Delta t)$ está relacionada con los conceptos de orden dentro de la teoría de perturbaciones y su notación es un invento de Landau [28], para el caso particular de las probabilidades, la función o representa un error que depende de Δt , pero que tiende a cero más rápido de lo que tiende Δt , es decir:

$$\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{o(\Delta t)}{\Delta t} = 0$$

Así, una interpretación de la última propiedad del Proceso de Poisson es que la probabilidad de que en un intervalo de tiempo infinitesimal ocurra un evento es proporcional a la longitud del intervalo infinitesimal ($\lambda\Delta t$), y la probabilidad de que ocurran dos eventos o más es nula. Es claro en la definición de este proceso, la importancia del parámetro λ , que, en primera instancia se lo toma como un valor constante, pero, en un sin número de aplicaciones este parámetro suele cambiar en el tiempo, es así que λ puede ser una función que depende del tiempo $\lambda(t)$, y entonces el Proceso de Poisson se convierte en **no homogéneo**, en este caso, las propiedades se siguen cumpliendo, excepto que la distribución de probabilidad de los incrementos ahora dependen del valor de la función $\lambda(t)$ en el intervalo $(t, t + \Delta t]$, lo que se conoce como NO estacionalidad de los incrementos [36].

Una de las aplicaciones en el contexto del Proceso de Poisson son los procesos simples de nacimiento y muerte, cuyo espacio de estados son los naturales (discreto), así, siguiendo las definiciones expuestas en Grimmett & Stirzaker (2001,p.250)[15] y relacionándolas con las propiedades ya expuestas, se tiene:

Definición 3. Sea $X(t)$ la variable aleatoria que representa el tamaño de la población en el tiempo t , asumiendo que la posibilidad de que un individuo nace en el intervalo de tiempo Δt es $\lambda\Delta t$ (razón infinitesimal de nacimiento) y que la posibilidad de que un individuo muera en el intervalo de tiempo Δt es $\mu\Delta t$ (razón infinitesimal de muerte). Se deduce que para una población de tamaño $X(t)$ en el tiempo t las probabilidades de transición infinitesimal están dadas por:

$$\text{Probabilidad de un nacimiento: } P[X(t + \Delta t) = x + 1 | X(t) = x] = \lambda x \Delta t + o(\Delta t)$$

$$\text{Probabilidad de una muerte: } P[X(t + \Delta t) = x - 1 | X(t) = x] = \mu x \Delta t + o(\Delta t)$$

$$\text{Probabilidad ningún cambio: } P[X(t + \Delta t) = x | X(t) = x] = 1 - (\lambda + \mu) x \Delta t + o(\Delta t)$$

Aplicando la probabilidad de Markov [36] y la probabilidad de transición infinitesimal, se obtiene una ecuación diferencial ordinaria. Asumiendo que $P(X(0) = x_0) = 1$. Entonces $p_{x,x_0}(\Delta t) = p_x(\Delta t)$ y

$$p_x(t + \Delta t) = p_{x-1}(t) \lambda(x-1) \Delta t + p_{x+1}(t) \mu(x+1) \Delta t + p_x(t) (1 - [\lambda x + \mu x] \Delta t) + o(\Delta t)$$

Restando p_x , dividiendo todo por Δt y haciendo $\Delta t \rightarrow 0$ se obtiene:

$$\frac{dp_x}{dt} = p_{x-1}\lambda(x-1) + p_{x+1}\mu(x+1) - p_x[\lambda x + \mu x]$$

Para $i = 1, 2, \dots, N$ y $\frac{dp_0}{dt} = p_1\mu(1)$. Esta última ecuación se conoce como una ecuación diferencial de Kolmogorov ([36],p.162)

Se ha tratado en este aparte definiciones y propiedades de los procesos estocástico puntualizando en el caso particular de los procesos de Poisson para una sola variable aleatoria (v.a) X_t , pero, el objeto de la investigación es la modelación de un proceso estocástico trivariado $\{X(t), Y(t), Z(t)\}$, donde, cada v.a representa el número de personas susceptibles, infectados y recuperados de una población constante afectada por el virus del Dengue. la característica de este proceso particular es que las v.a que lo integran comparten las propiedades y características del proceso de Poisson, así como su distribución en el tiempo, pero al ser un proceso multivariado, goza de propiedades probabilísticas particulares, como es el caso de la distribución de probabilidad conjunta que se considerará como el modelo probabilístico del proceso trivariado, ahora bien, exponer a profundidad todos los aspectos teóricos multivariantes de estos procesos no sería lo más adecuado, por esa razón y teniendo en cuenta los objetivos de la investigación, en el capítulo 5 se expondrán una serie de procesos matemáticos (probabilísticos) extraídos del libro de Bailey (1964,p.117)[3] y del libro de Allen (2008,p.99)[1] para obtener el modelo probabilístico del proceso, el cual por sus particularidades se convertirá en un proceso estocástico bivariado. De igual forma para la definición de la función generadora de probabilidad y de momentos, los aspectos teóricos se toman del libro de Bailey ya citado, además de los artículos de Lounes & De Arazoza (1999)[26], y Gerst (1962)[13].

3. Casos de dengue y pronóstico en la ciudad de Neiva

En este capítulo se describen los casos de Dengue reportados en la ciudad de Neiva (Ver Anexo A.6) según los boletines epidemiológicos de SIVIGILIA[46] como una serie temporal entre los años 2007 y 2016, se aplica el modelo ARIMA utilizando el software R para encontrar un pronóstico de los futuros casos de dengue. Los algoritmos desarrollados en R que generan los distintos gráficos de este capítulo para el modelo ARIMA y el respectivo pronóstico se adjuntan en los Anexos: A.1 - A.4.

Neiva la capital del departamento del Huila en los últimos años se ha visto afectada por el virus del Dengue, los cambios climáticos y las condiciones ambientales de la región, han contribuido a la proliferación del mosquito *Aedes aegypti* y por ende el reporte de un número alarmante de casos; además los efectos de las altas temperaturas y las precipitaciones han generado que otro tipo de virus se desarrollen y afecten a la población, como es el caso del virus del Zika [41].

La figura **3-1** muestra los casos de dengue reportados por SIVIGILIA para el municipio de Neiva entre los años 2007 al 2015, como una serie de tiempo en 475 semanas calculada en R,

La serie de tiempo parece presentar cierta periodicidad y correlación, características importantes para poder hacer una predicción y determinar los casos de Dengue futuros. Para poder llevar a cabo este análisis es necesario aplicar ARIMA. Pero, antes de aplicar este método es necesario que la serie de tiempo cumpla con dos condiciones [37]:

- Autocorrelación simple y parcial
- Test de normalidad

Para analizar estas dos condiciones se utiliza la interfaz R Studio. El resultado de autocorrelación se muestran en la figura **3-2**,

El análisis gráfico muestra la existencia de autocorrelación en tres de sus datos, lo que recomienda hacer una predicción autoregresiva de orden 3 y de media móvil de orden 3, sin orden de integración (0), así, el método adecuado para el pronóstico de los casos de dengue en Neiva sería un ARIMA(3,0,3).

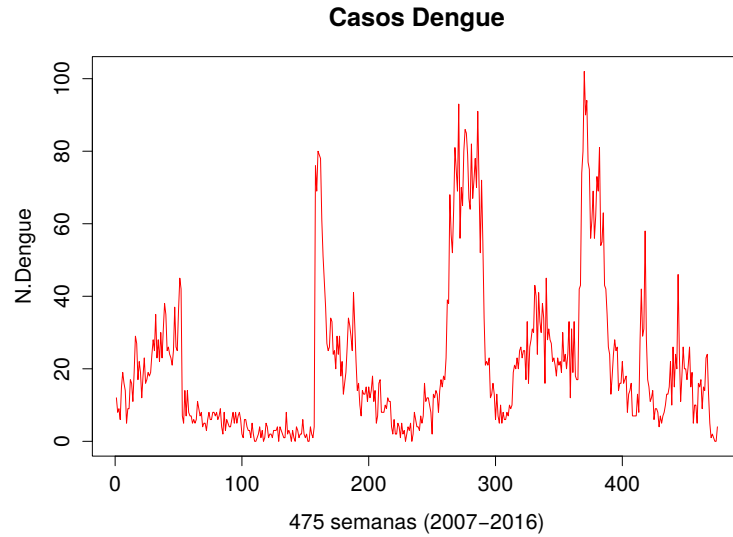


Figura 3-1.: Casos de dengue reportados segun SIVIGILIA

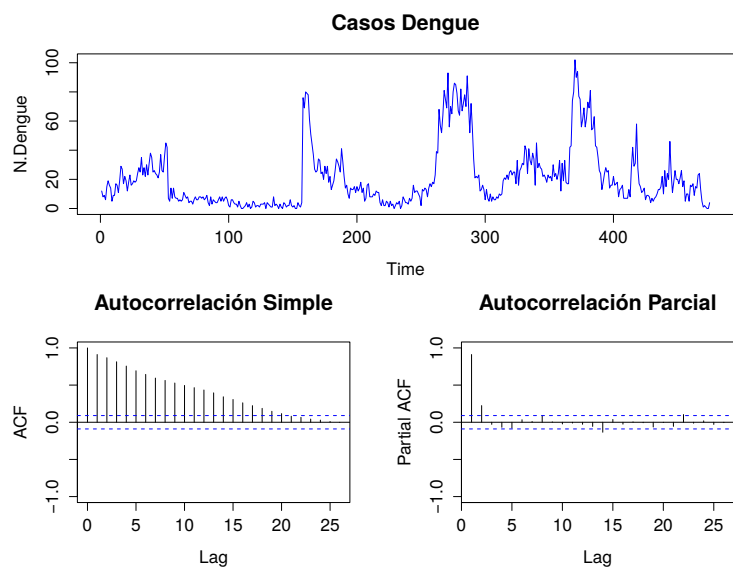


Figura 3-2.: Autocorrelación simple y parcial. Cálculos Científicos en R

Ahora, el test de normalidad es importante para determinar que los datos no tengan una dispersión grande con respecto a su media, la figura **3-3** muestra que las diferencias entre cada dos datos de la serie, se acerca a una curva normal, todo esto sugiere que la serie de tiempo para los casos de dengue es predecible con un grado de error bajo o dentro de los parámetros adecuados para validar como una buena predicción.

Para aplicar el método $ARIMA(3,0,3)$ y minimizar los errores de predicción, es neces-

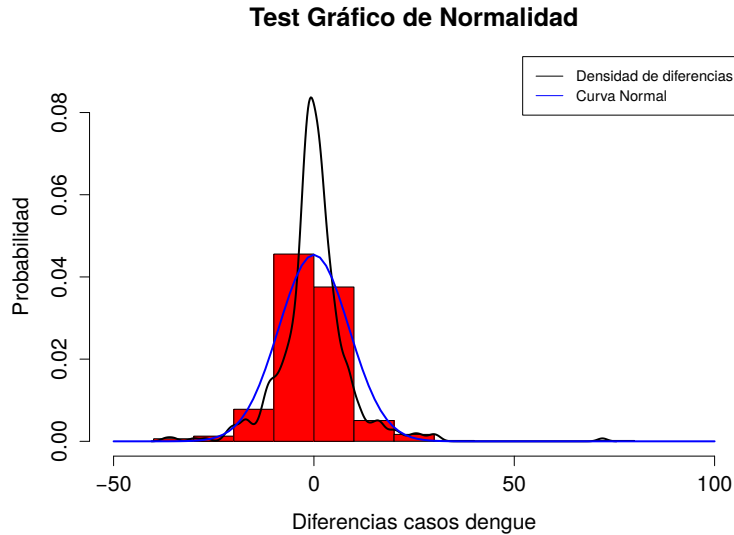


Figura 3-3.: Normalidad. Cálculos Científicos en R

rio calcular el período, como la figura 3-1, presentó una cierta periodicidad en los casos de dengue, llegando a unos picos que pueden dar información del tiempo en el que los casos vuelven a comportarse similar a intervalos de tiempo anteriores, un método gráfico adecuado para determinar el mejor período es calcular un espectograma, el cual brinda información sobre los tres primeros picos más significativos en los casos de dengue en Neiva, la figura 3-4 muestra el análisis,

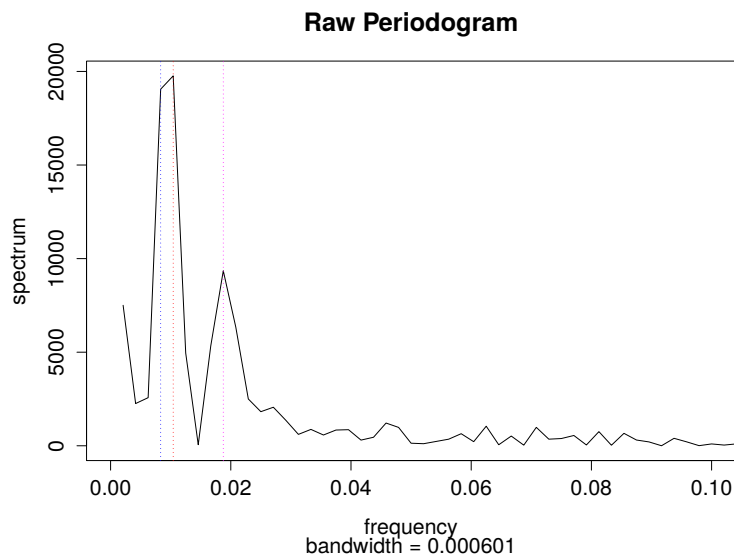


Figura 3-4.: Espectograma. Cálculos Científicos en R

El espectrograma muestra que un período adecuado para hacer una buena predicción es de 98 semanas, así, la predicción para los 3 años siguientes al 2016, es como muestra la figura **3-5**

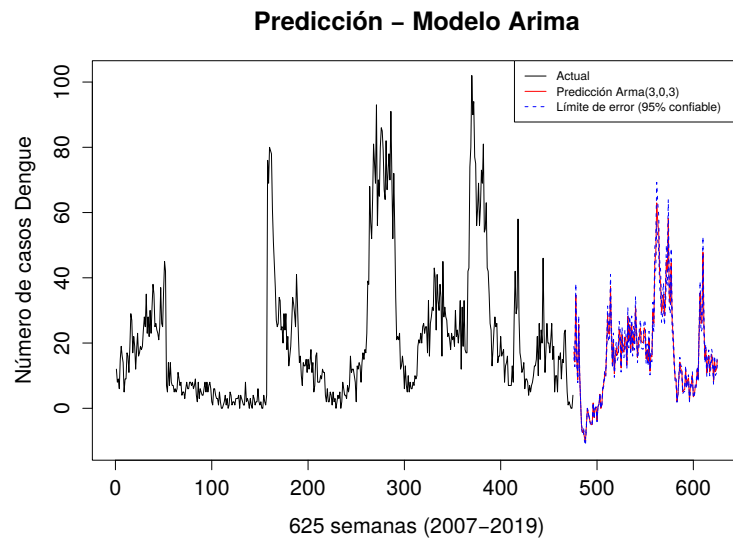


Figura 3-5.: Predicción. Cálculos Científicos en R

Finalmente los casos de dengue proyectados para los siguientes 4 años se muestran en la tabla **3-1**

Tabla 3-1.: Casos de dengue proyectados con ARIMA

Semanas	Dengue	Semana	Dengue	Semana	Dengue
1	17	32	8	63	23
2	14	33	11	64	20
3	35	34	10	65	31
4	14	35	19	66	23
5	9	36	28	67	16
6	26	37	23	68	20
7	10	38	23	69	22
8	2	39	37	70	25
9	0	40	23	71	21
10	0	41	14	72	20
11	0	42	21	73	20
12	0	43	11	74	25
13	0	44	16	75	24
14	0	45	19	76	15
15	0	46	16	77	18
16	0	47	17	78	14
17	0	48	24	79	21
18	0	49	22	80	11
19	0	50	12	81	16
20	0	51	23	82	16
21	2	52	18	83	30
22	0	53	17	84	26
23	0	54	22	85	45
24	0	55	21	86	47
25	0	56	13	87	63
26	0	57	28	88	57
27	1	58	21	89	54
28	4	59	26	90	41
29	0	60	18	91	38
30	1	61	26	92	29
31	6	62	18	93	31

4. Fuerza de Infección de Neiva

La fuerza de infección (FI) se considera como un parámetro que depende del tiempo y representa la razón en que los susceptibles (S) pasan a ser infectados (I) [32]. No hay un único modelo definido para estimar o calcular la fuerza de infección, por ende se encuentran relaciones sencillas y complejas para representarla, algunos de esos modelos se pueden encontrar en artículos como el de Griffiths (1973)[14] , o el de Shkedy, Aerts, et al (2003) [44], o el de Massad et al (2008) [30], que es precisamente él que se aplica en la presente investigación para estimar la fuerza de infección del dengue en la ciudad Neiva, así, el modelo matemático es como sigue:

$$\lambda(t) = a\beta \int_0^t \frac{x_2(s)}{N(s)} ds \int_0^t \frac{y_2(s)}{Y(s)} ds$$

donde:

x_2 : número promedio de personas infecciosas en un tiempo t

y_2 : número promedio de mosquitos portadores del virus en un tiempo t

N : población humana promedio total variable en el tiempo

Y : población promedio total de mosquitos maduros en el tiempo

β : proporción de picaduras infectadas que son realmente infecciosas para los seres humanos

a : tasa de picadura de los mosquitos

Como se evidencia en el modelo es necesario determinar cada una de las variables y parámetros que lo integran, es así que se opta por el modelo determinista de López et al (2012,p.519)[25], en cuyo sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias no se considera controles ni retardos, es decir, $u_1 = u_2 = u_3 = 0$ y $\tau = T_1 = T_2 = T_3 = 0$. Los parámetros del modelo se pueden consultar en la página 518 del citado artículo. El modelo de López es como sigue:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1}{dt} &= \eta N - \beta y_2 \frac{x_1}{y} - \mu x_1 \\
\frac{dx_2}{dt} &= \beta y_2 \frac{x_1}{y} - \theta x_2 - \mu x_2 \\
\frac{dx_3}{dt} &= \theta x_2 - \mu x_3 \\
\frac{dy_1}{dt} &= w_3 z_3 - \beta x_2 \frac{y_1}{N} - \delta y_1 \\
\frac{dy_2}{dt} &= \beta x_2 \frac{y_1}{N} - \delta y_2 \\
\frac{dz_1}{dt} &= \phi y - w_1 z_1 - \epsilon z_1 \\
\frac{dz_2}{dt} &= w_1 z_1 - w_2 z_2 - \epsilon z_2 \\
\frac{dz_3}{dt} &= w_2 z_2 - w_3 z_3 - \epsilon z_3 \\
\frac{dN}{dt} &= \Delta - \mu N
\end{aligned} \tag{4-1}$$

La solución del sistema se la encuentra de forma numérica aplicando el método de Runge-kutta utilizando Matlab (ver Anexo A.2). Las soluciones numéricas de las variables necesarias para el modelo de la FI se integran a éste como vectores, para luego, mediante el algoritmo del método de Simpson adaptado para el caso particular planteado, se estima la fuerza de infección, (figura 4-1) para los casos de Neiva reportado en el año 2010, época en la que la incidencia fue mayor, de igual forma se estima la fuerza de infección (figura 4-2) para los casos de dengue pronosticados en el capítulo 3 en las semanas del 2019. Si bien, los parámetros para cada simulación son los mismos, el modelo determinista 4-1 se soluciona con sus respectivos parámetros estimados según los casos reportados en Neiva para los dos años analizados. El modelo de la FI está constituido por el producto de dos integrales definidas, y como se mencionó, para generar su respectiva curva en el tiempo se utilizan métodos numéricos en Matlab, que, para el caso es la regla de Simpson. El algoritmo se lo ha construido en base a la teoría e implementación computacional expuesta en el libro de Ojeda (2011,p.166-169)[33] y en el libro de Mora (2013, p.174)[31]. La implementación en Matlab del método se puede observar en el Anexo A.3.

$\lambda_1(t)$ para las semanas del año 2010 es una curva creciente en el tiempo, para el caso particular se tomó una tasa de picadura a del 97 %, una proporción de picadura realmente infecciosa del 100 %, una población promedio total constante de 1000 habitantes, una población promedio total constante de 239 mosquitos maduros, un número promedio de personas infecciosas igual a 30 y un número promedio de mosquitos portadores del virus igual a 200; las condiciones iniciales y parámetros expuestos para la estimación de la fuerza de infección fue acorde al promedio de infectados por semana según el reporte de los casos

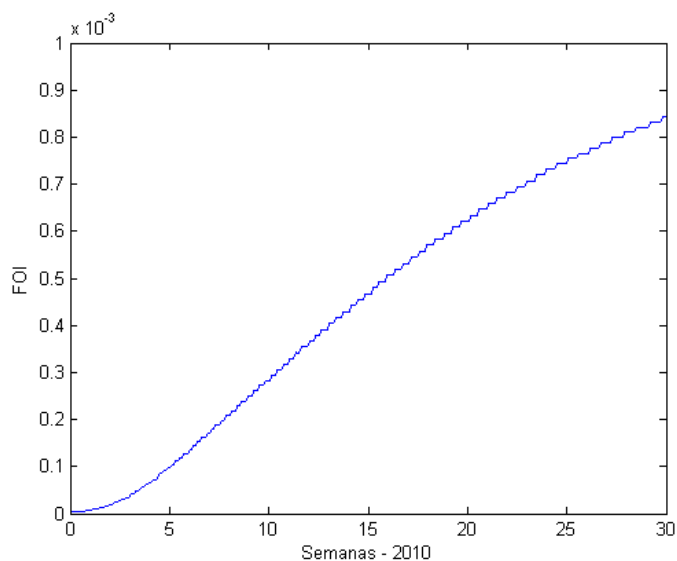


Figura 4-1.: $\lambda_1(t)$: FI para el año 2010 en el municipio de Neiva: $a = 0,97$, $\beta = 1$, $x_{20} = 39$, $y_{20} = 200$, $N_0 = 1000$, $Y_0 = 239$

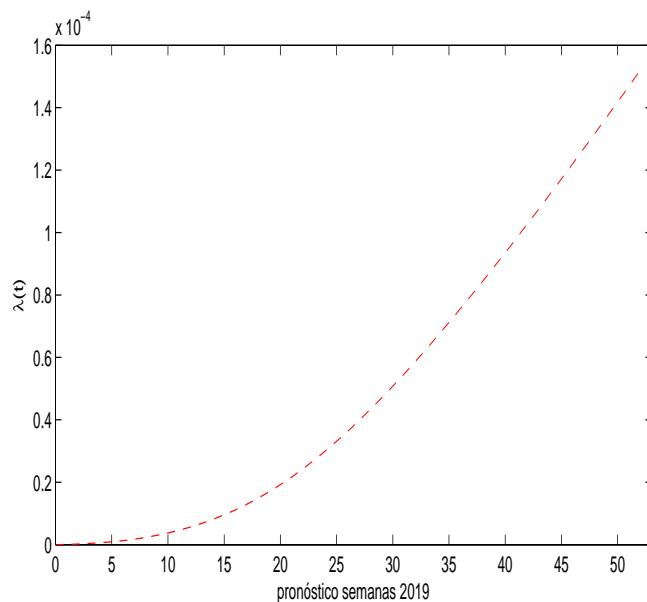


Figura 4-2.: $\lambda_2(t)$ Fuerza de Infección para el año 2019 en el municipio de Neiva: $a = 0,97$, $\beta = 1$, $x_{20} = 39$, $y_{20} = 200$, $N_0 = 1000$, $Y_0 = 239$

de dengue en Neiva para el 2010. Las mismas condiciones se tomaron para estimar $\lambda_2(t)$. Se puede observar en las gráficas que la rapidez de crecimiento de la fuerza de infección para el pronóstico 2019 será menor que la que se presentó en el 2010.

En ambas estimaciones se observa que la fuerza de infección para los casos de dengue en Neiva es una curva creciente que se asemeja a una función exponencial, su crecimiento en el tiempo en semanas es considerable pues su estimación surge tomando los casos de dengue en sus picos más altos tanto de los casos reportados como de los pronosticados (ver figura **3-5**). En los capítulos siguientes, la fuerza de infección estimada, se integrará como una función dependiente del tiempo, a el modelo estocástico y sus correspondientes modelos matemáticos derivados. Para efectos de simulación, la fuerza de infección se toma como un vector de datos. La importancia de la fuerza de infección es crucial en lo que sigue, pues, hace que el proceso estocástico que se modela se convierta en un proceso de Poisson no homogéneo, situación que se explicará más adelante.

5. Modelo Estocástico tipo SIR para los casos de dengue

En este capítulo se fórmula y analiza el modelo SIR como un proceso estocástico bivariado de Poisson no homogéneo, debido a que se integra al modelo la fuerza de infección estimada en el capítulo anterior. Se establecen las probabilidades de transición infinitesimal, y por métodos probabilísticos utilizando la función generadora de probabilidad (FGP) para el caso bivariado, se deriva una ecuación diferencial parcial (EDP) de primer orden lineal homogénea, cuya solución determinará el modelo probabilístico de la dinámica SIR del dengue.

En una población la interacción de las personas o de los grupos familiares constituidas por la sociedad conforman desde el aspecto matemático una estructura topológica, donde la conexión de sus redes hacen que una cierta infección (causada por una agente externo) se propague en la población; un modelo epidemiológico que interpreta esta dinámica es el de tipo susceptible-infectado-recuperado (SIR)[1] cuyo diagrama de compartimentos se muestra en la figura 5-1.

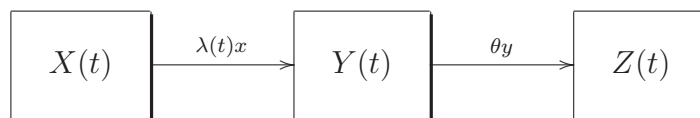


Figura 5-1.: Diagrama SIR estocástico

Donde $X(t)$, $Y(t)$ y $Z(t)$ son variables aleatorias (v.a) que representan el número de susceptibles, infectados y recuperados en un tiempo t , respectivamente. Sean además,

- $\lambda(t)$: la fuerza de infección en el tiempo t .
- θ : la tasa de personas infecciosas que se recuperan

Para derivar el modelo estocástico del diagrama de compartimentos, es necesario analizar características particulares de tipo probabilístico, referidas a los cambios de estado que

sufre cada v.a y las transiciones de una v.a a otra, consideradas cuando hay transferencia a otro compartimento de la enfermedad del dengue. La dinámica infecciosa tiene la característica de que su comportamiento en el tiempo es azarosa, pues, el número de personas que pueden infectarse (ser picado por un mosquito portador-vector) es aleatoria, además habrá intervalos de tiempo donde la tasa de picaduras sea mayor (semanas donde hay mayor proliferación de vectores) y por ende mayor tasa de posibles infectados; este escenario da a conocer que el proceso infeccioso SIR es no homogéneo pues las probabilidades de infectarse dependen del tiempo. Otra situación particular del valor de cada v.a de la dinámica, es que en intervalos de tiempo pequeños o infinitesimales, solo son posibles dos casos: que haya un solo cambio o ninguno, con probabilidad proporcional a la longitud del intervalo infinitesimal. Además, la distribución del número de casos de cada compartimento en intervalos de tiempo son independientes entre sí, es decir, en cada nuevo intervalo el proceso vuelve a iniciar. Las características mencionadas hacen que la dinámica estocástica SIR del dengue sea un proceso de Poisson no homogéneo [19], debido también a que el parámetro λ es una función que depende del tiempo y que representa la fuerza de infección en el tiempo $\lambda(t)$.

Desde los métodos probabilísticos, lo expuesto anteriormente se traduce en las probabilidades de transición en un intervalo de longitud infinitesimal $(t, t + \Delta t)$ en donde el proceso sólo puede sufrir un cambio o permanecer igual, además, como los recuperados dependen de los susceptibles e infectados ($R = S - I$), entonces, el modelo se reduce a un proceso estocástico bivariado $\{X(t), Y(t)\}_{t \geq 0}$ con probabilidades de transición infinitesimal dadas por:

$$\begin{aligned} P(X(t + \Delta t) = x - 1, Y(t + \Delta t) = y + 1 / X(t) = x, Y(t) = y) &= \lambda(t)x\Delta t + o(\Delta t) \\ P(X(t + \Delta t) = x, Y(t + \Delta t) = y - 1 / X(t) = x, Y(t) = y) &= \theta y\Delta t + o(\Delta t) \\ P(X(t + \Delta t) = x, Y(t + \Delta t) = y / X(t) = x, Y(t) = y) & \\ = 1 - (\lambda(t)x + \theta y) \Delta t + o(\Delta t) & \end{aligned}$$

con condiciones iniciales $X(0) = x_0, Y(0) = y_0$ y $\lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{o(\Delta t)}{\Delta t}$

Por el teorema de probabilidad total y por la independencia, la probabilidad conjunta del proceso bivariado en el instante $t + \Delta t$ esta dada por:

$$p_{x,y}(t + \Delta t) = \sum_{x',y'} P\{X(t + \Delta t) = x', Y(t + \Delta t) = y'\} p_{x,y}(t) \quad (5-1)$$

donde

$$P\{X(t) = x, Y(t) = y\} = p_{x,y}(t)$$

ahora, para la primera probabilidad de transición

$$P(X(t + \Delta t) = x - 1, Y(t + \Delta t) = y + 1 / X(t) = x, Y(t) = y) = \lambda(t)x\Delta t + o(\Delta t)$$

se tendría $x - 1 = x'$ y $y + 1 = y'$, así

$$P(X(t + \Delta t) = x', Y(t + \Delta t) = y' / X(t) = x, Y(t) = y) = \lambda(t)(x' + 1)\Delta t + o(\Delta t)$$

para la segunda transición

$$P(X(t + \Delta t) = x, Y(t + \Delta t) = y - 1 / X(t) = x, Y(t) = y) = \theta y\Delta t + o(\Delta t)$$

se tendría $y - 1 = y'$, así

$$P(X(t + \Delta t) = x, Y(t + \Delta t) = y' / X(t) = x, Y(t) = y) = \theta(y' + 1)\Delta t + o(\Delta t)$$

esto significa que la ecuación 5-1 se puede expresar como

$$\begin{aligned} p_{x,y}(t + \Delta t) &= [P(X(t + \Delta t) = x', Y(t + \Delta t) = y' / X(t) = x, Y(t) = y) \\ &\quad + P(X(t + \Delta t) = x', Y(t + \Delta t) = y' / X(t) = x, Y(t) = y) + \\ &\quad P(X(t + \Delta t) = x, Y(t + \Delta t) = y / X(t) = x, Y(t) = y)] p_{x,y}(t) \quad (5-2) \\ &= [(\lambda(t)(x' + 1)\Delta t + o(\Delta t)) + (\theta(y' + 1)\Delta t + o(\Delta t))] \\ &\quad + (1 - (\lambda(t)x + \theta y)\Delta t + o(\Delta t)) p_{x,y}(t) \end{aligned}$$

Reorganizando los términos de la ecuación y volviendo las probabilidades a los valores de x y y , se tiene:

$$\begin{aligned} p_{x,y}(t + \Delta t) &= \lambda(t)(x + 1)\Delta t p_{x+1,y-1}(t) + \theta(y + 1)\Delta t p_{x,y+1}(t) + p_{x,y}(t) \\ &\quad - (\lambda(t)x + \theta y)\Delta t p_{x,y}(t) + o(\Delta t)p_{x,y}(t) \end{aligned}$$

si $\Delta t \rightarrow 0$, se obtiene la ecuación diferencial en diferencias.

$$\frac{dp_{x,y}(t)}{dt} = \lambda(t)(x + 1)p_{x+1,y-1}(t) + \theta(y + 1)p_{x,y+1}(t) - \lambda(t)x p_{x,y}(t) - \theta y p_{x,y}(t) \quad (5-3)$$

la cual juega un papel importante al encontrar el modelo probabilístico del sistema al ser reemplazada en la función generadora de probabilidad (FGP) del caso bivariado.

5.1. Función generadora de probabilidad FGP

En esta sección, se introduce primero la definición y las propiedades de la PGF para el caso bivariado [10] [13], luego se la aplica al proceso estocástico SIR integrando en ella la ecuación diferencial en diferencias 5-3 y mediante cálculos matemáticos se deriva la EDP de la PGF.

5.1.1. Definición y propiedades de la FGP

Para el proceso estocástico bivariado $\{X(t), Y(t)\}_{t \geq 0}$ con distribución de probabilidad dada por: $P\{X(t) = x, Y(t) = y\} = p_{x,y}(t)$, la FGP se define como

$$\psi(u, v, t) = \sum_{x,y \geq 0} u^x v^y p_{x,y}(t) \quad (5-4)$$

Absolutamente convergente con $u, v \in [-1, 1]$ y condiciones iniciales y de frontera dadas por:

$$\begin{cases} \psi(u, v, t) = u^{x_0} v^{y_0} & \text{condicion inicial } x(0) = x_0, y(0) = y_0 \\ \psi(0, 0, t) = p\{X(t) = 0, Y(t) = 0\} \\ \psi(1, 1, t) = \sum_{x,y} p\{X(t) = x, Y(t) = y\} = 1 \end{cases}$$

Al derivar parcialmente la FGP con respecto a t se obtiene

$$\frac{\partial \psi(u, v, t)}{\partial t} = \sum_{x,y \geq 0} u^x v^y \frac{dp_{x,y}(t)}{dt} \quad (5-5)$$

Ahora es posible reemplazar la ecuación en diferencias 5-3 en la FGP, de lo que resulta

$$\frac{\partial \psi(u, v, t)}{\partial t} = \sum_{x,y \geq 0} u^x v^y [\lambda(t)(x+1)p_{x+1,y-1}(t) + \theta(y+1)p_{x,y+1}(t) - \lambda(t)xp_{x,y}(t) - \theta y p_{x,y}(t)] \quad (5-6)$$

seguidamente si se deriva parcialmente la FGP con respecto a u y v se tiene

$$\frac{\partial \psi}{\partial u} = \sum_{x,y \geq 0} x u^{x-1} v^y p_{x,y}(t) \text{ y } \frac{\partial \psi}{\partial v} = \sum_{x,y \geq 0} u^x y v^{y-1} p_{x,y}(t)$$

de las cuales resulta

$$\begin{aligned} u \frac{\partial \psi}{\partial u} &= \sum_{x,y \geq 0} x u^x v^y p_{x,y}(t) \\ v \frac{\partial \psi}{\partial v} &= \sum_{x,y \geq 0} x u^{x-1} v^{y+1} p_{x,y}(t) \\ v \frac{\partial \psi}{\partial v} &= \sum_{x,y \geq 0} y u^x v^y p_{x,y}(t) \end{aligned}$$

Si se destruyen los términos de la ecuación 5-6, reemplazando las derivadas parciales anteriores y se organiza los factores de las derivadas comunes, entonces se obtiene una ecuación diferencial parcial (EDP)

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = \lambda(t) (v - u) \frac{\partial \psi}{\partial u} + \theta (1 - v) \frac{\partial \psi}{\partial v} \quad (5-7)$$

La EDP derivada es lineal de primer orden en las variables u, v y t , con la condición inicial de Cauchy

$$\psi(u, v, t) = u^{x_0} v^{y_0} \quad (5-8)$$

Debido a que el proceso inicia en $t = 0$ y por lo tanto la probabilidad inicial de que el proceso esté en x_0 y y_0 es seguro e igual a 1, mientras que las probabilidad conjuntas de las variables aleatorias en valores distintos al inicial es cero.

La EDP se puede escribir en forma vectorial como

$$\psi_t + [\lambda(t) (v - u), \theta(v - 1)] \cdot [\psi_u, \psi_v] = 0$$

si $r = [\psi_u, \psi_v]$ entonces el problema de cauchy se formula como

$$\begin{cases} \psi_t + r \nabla \psi = 0 & \text{en } (-1, 1)^2 \times (0, \infty) \\ \psi = g(u, v, 0) = u^{x_0} v^{y_0} & \text{sobre } (-1, 1)^2 \times \{t = 0\} \end{cases} \quad (5-9)$$

El problema anterior se puede solucionar de forma cerrada (si es posible) o numéricamente (diferencias finitas) por el método de las curvas características [11] [20] el cual se expone y se desarrolla en el siguiente capítulo.

6. Solución de la EDP por el método de las características

En este capítulo se presenta el método de las características para resolver la EDP lineal de primer orden homogénea en un punto dado (u_0, v_0) .

Se definen las ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\frac{du}{dt} = \lambda(t)(u - v) \quad (6-1)$$

$$\frac{dv}{dt} = \theta(v - 1) \quad (6-2)$$

Para describir la aplicación de la curva característica, se representa la EDP 5-7 como una ecuación de transporte típica [11]

$$\begin{cases} \psi_t + r \nabla \psi = 0 & \text{en } (-1, 1)^2 \times (0, \infty) \\ \psi = g(u, v, 0) = u^{x_0} v^{y_0} & \text{sobre } (-1, 1)^2 \times \{t = 0\} \end{cases} \quad (6-3)$$

Donde la condición inicial $g(u, v, 0)$ es una función continua en $(-1, 1)^2$. Se supone que la curva se describe paramétricamente por la función

$$s(\xi) = (u(\xi), v(\xi))$$

Donde el parámetro ξ está en R . Se define ahora la función z como

$$z(\xi) := \psi(u(\xi), v(\xi), t - \xi) \quad (6-4)$$

Al diferenciar $z(\xi)$ con respecto a ξ

$$\frac{d}{d\xi} z(\xi) = \frac{\partial \psi}{\partial u} \frac{du}{d\xi} + \frac{\partial \psi}{\partial v} \frac{dv}{d\xi} - \frac{\partial \psi}{\partial t} = r \cdot \nabla \psi(u(\xi), v(\xi), t - \xi) - \psi_t(u(\xi), v(\xi), t - \xi) = 0 \quad (6-5)$$

Así, $z(\xi)$ es una función constante de ξ y, en consecuencia, para cada punto (u, v, t) . Esto implica que ψ es también función constante en la curva con la dirección $r(u(\xi), v(\xi)) \in R^2$ en $(u(\xi), v(\xi))$. Debido a que el valor inicial de ψ se da en cualquier punto de cada curva, podemos encontrar el valor de $u(\xi)$ y $v(\xi)$ en todas partes en $R^2 \times (0, \infty)$

Es importante observar que en la expresión general del método de las características, los coeficientes del término del gradiente de la ecuación 6-3 nunca son cero, es decir

$$(\lambda(t)(u - v))^2 + (\theta(v - 1))^2 \neq 0$$

pues u y v están en el abierto $(-1, 1)$

Ahora bien, tomando el punto inicial fijo (u_0, v_0) , se quiere obtener directamente el valor de $\psi(u_0, v_0, t)$ para $t \geq 0$. Este ajuste es para retroceder a la curva característica. A continuación se relaciona la curva $(u(t), v(t))$ con la curva característica hacia atrás con la condición inicial $(u(0), v(0))$.

Puesto que ψ es una función constante en la curva y tomando la ecuación 6-4, se tiene

$$z(0) = z(t) \tag{6-6}$$

Para cualquier valor de t , de aquí se deduce que

$$\psi(u_0, v_0, t) = \psi(u(0), v(0), t) = \psi(u(t), v(t), 0) = g(u(t), v(t), 0) \tag{6-7}$$

Para una posición inicial $u_0 = u(0)$ y $v_0 = v(0)$, $(u(t), v(t)) \in (-1, 1)^2$ y $t \geq 0$

Finalmente La solución de la EDP en términos de las condiciones iniciales u_0 y v_0 está dada por

$$\psi(u_0, v_0, t) = u_0^{x_0} v_0^{y_0} \tag{6-8}$$

El método de las características expuesto para encontrar una solución de la EDP lineal de primer orden homogénea en las variables u, v, t se aplicará a la EDP 5-7 con la condición inicial 5-8, para posteriormente encontrar el modelo probabilístico del proceso estocástico bivariado de la dinámica SIR.

6.1. Solución cerrada de la EDP y distribuciones de probabilidad marginales

En esta sección se aplica el método de las características expuesto en la sección anterior para solucionar la EDP y encontrar explícitamente la función $\psi(u, v, t)$ que representa la FGP, de la cual se derivan posteriormente las distribuciones de probabilidad para cada v.a del proceso estocástico.

6.1.1. Solución de las ecuaciones diferenciales ordinarias

En este aparte se encontrará la solución de las EDOs 6-2 y 6-1 por el método de variables separables y el método de factor integrante respectivamente.

Aplicando variables separables a la EDO 6-2 y despejando v se tiene

$$v = ce^{\theta t} + 1 \quad (6-9)$$

c : constante

ahora, encontraremos la solución cuando $t = 0$ en términos de $v = v_0 = v(0)$, así

$$t = 0 \Rightarrow v_0 = ce^{\theta t} + 1 \Rightarrow c = v_0 - 1$$

luego

$$v = (v_0 - 1)e^{\theta t} + 1$$

Como la solución de la EDP cuando $t = 0$ está en términos de v_0 entonces se despeja v_0

$$v_0 = (v - 1)e^{-\theta t} + 1 \quad (6-10)$$

Ahora se encuentra la solución de 6-1 reemplazando v_0 y aplicando factor integrante por variación de parámetros

$$\frac{du}{dt} = \lambda(t)(u - v) \quad (6-11)$$

reemplazando 6-10 se tiene

$$\frac{du}{dt} - \lambda(t)u = -\lambda(t) [e^{-\theta t} (v - 1) + 1]$$

cuya solución general está dada por

$$u = \left[\int_0^t \lambda(s) [(1-v)e^{-\theta s} - 1] e^{-\int_0^t \lambda(s) ds} ds + c \right] e^{\int_0^t \lambda(s) ds}$$

cuando $t = 0$, $u = u_0$ entonces

$$u_0 = ce^0 \Rightarrow c = u_0$$

luego

$$u = \left[\int_0^t \lambda(s) [(1-v)e^{-\theta s} - 1] e^{-\int_0^t \lambda(s) ds} ds + u_0 \right] e^{\int_0^t \lambda(s) ds}$$

despejando u_0

$$u_0 = ue^{-\int_0^t \lambda(s) ds} - \int_0^t \lambda(s) [(1-v)e^{-\theta s} - 1] e^{-\int_0^t \lambda(s) ds} ds \quad (6-12)$$

Aplicando la ecuación 6-9, se obtiene la solución cerrada de la EDP ψ

$$\psi(u_0, v_0, t) = \left[ue^{-\int_0^t \lambda(s) ds} - \int_0^t \lambda(s) [(1-v)e^{-\theta s} - 1] e^{-\int_0^t \lambda(s) ds} ds \right]^{x_0} [(v-1)e^{-\theta t} + 1]^{y_0} \quad (6-13)$$

Con ψ es posible encontrar las distribuciones de probabilidad de las v.a X_t y Y_t mediante un proceso de derivación parcial de orden superior de ψ .

6.2. Distribuciones de probabilidad

En esta sección se establecen de forma analítica las distribuciones de probabilidad marginales del proceso estocástico bivariado $\{X_t, Y_t\}_{t \geq 0}$, además se realizan algunos escenarios de simulación en Matlab, de la dinámica infecciosa del Dengue, incluyendo la fuerza de infección para la ciudad de Neiva, estimada en el capítulo 4, con el objetivo de analizar las probabilidades en el tiempo de los estados susceptibles, infectados y recuperados cuando hay un número inicial de susceptibles e infectados.

6.2.1. Distribuciones de probabilidad marginales de las v.a.s X_t y Y_t

Por definición la distribución de probabilidad para la variable aleatoria X_t está dada por [20] [27]

$$X \sim P(X(t) = x) = \begin{cases} \frac{1}{x!} \frac{\partial^x \psi}{\partial u^x}(0, 1, t) & \text{si } x = 0, 1, \dots \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (6-14)$$

Así por ejemplo si se quiere calcular la probabilidad de que la v.a X_t sea 10, es decir, la probabilidad en el tiempo de que el número de susceptibles se mantenga en 10, entonces se debe calcular

$$P(X(t) = 10) = \frac{1}{10!} \frac{\partial^{10} \psi}{\partial u^{10}}(0, 1, t)$$

De manera análoga la distribución de probabilidad para la v.a Y_t está dada por

$$Y \sim P(Y(t) = y) = \begin{cases} \frac{1}{y!} \frac{\partial^y \psi}{\partial v^y}(1, 0, t) & \text{si } y = 0, 1, \dots \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (6-15)$$

Esto significa que necesariamente se debe derivar parcialmente la función ψ , k veces con respecto a la variable u o v , si se quiere encontrar las probabilidades en el tiempo de que X o Y sean un valor k , respectivamente. Es necesario entonces encontrar una fórmula para las derivadas de orden superior con respecto a una sola variable, mediante una relación de recurrencia.

6.2.2. cálculo de las derivadas parciales de orden superior

Como se va a realizar un proceso de derivación sucesiva de la función ψ dada por la ecuación 6-13, es conveniente reescribir la ecuación como

$$\psi(u_0, v_0, t) = [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0} [vA_4 + A_5]^{y_0} \quad (6-16)$$

Donde

$$A_1 = e^{-\int_0^t \lambda(s) ds}; \quad A_2 = \int_0^t \lambda(s) e^{-\theta s - \int_0^t \lambda(s) ds} ds$$

$$A_3 = \int_0^t \lambda(s) e^{-\int_0^s \lambda(s) ds} ds; \quad A_4 = e^{-\theta t}; \quad A_5 = 1 - e^{-\theta t}$$

A continuación se calculan las derivadas parciales de ψ con respecto a u y se define una fórmula de recurrencia para la k -ésima derivada, así

$$\begin{aligned} \frac{\partial \psi}{\partial u} &= x_0 [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0-1} A_1 [vA_4 + A_5]^{y_0} \\ \frac{\partial^2 \psi}{\partial u^2} &= x_0 (x_0 - 1) [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0-2} A_1^2 [vA_4 + A_5]^{y_0} \\ &\quad \vdots \\ \frac{\partial^k \psi}{\partial u^k} &= \frac{x_0!}{(x_0-k)!} [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0-k} A_1^k [vA_4 + A_5]^{y_0} \end{aligned}$$

así

$$\frac{\partial^k \psi}{\partial u^k}(0, 1, t) = \frac{x_0!}{(x_0-k)!} [A_3]^{x_0-k} A_1^k [A_4 + A_5]^{y_0}$$

Reemplazando los valores de A_1, A_3, A_4 y A_5 , se tiene que la derivada parcial de ψ de orden k con respecto a u evaluada en el punto $(0, 1, t)$ es

$$\frac{\partial^k \psi}{\partial u^k}(0, 1, t) = \frac{x_0!}{(x_0-k)!} \left[\int_0^t \lambda(s) e^{-\int_0^s \lambda(s) ds} ds \right]^{x_0-k} \left[e^{-\int_0^t \lambda(s) ds} \right]^k \quad (6-17)$$

Finalmente, la distribución de probabilidad para la v.a X_t que representa el número de susceptibles de Dengue en el tiempo t , es

$$X \sim P(X(t) = x) = \begin{cases} \frac{x_0!}{(x_0-x)!x!} \left[\int_0^t \lambda(s) e^{-\int_0^s \lambda(s) ds} ds \right]^{x_0-x} \left[e^{-\int_0^t \lambda(s) ds} \right]^x & \text{si } x = 0, 1, \dots \\ 0 & \text{en otro caso} \end{cases} \quad (6-18)$$

Se continúa con el cálculo de las derivadas de orden superior de la función ψ con respecto a v , aplicando también fórmula de recurrencia

$$\frac{\partial \psi}{\partial v} = x_0 [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0-1} A_2 [vA_4 + A_5]^{y_0} + [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0} y_0 [vA_4 + A_5]^{y_0-1} A_4$$

$$\frac{\partial^2 \psi}{\partial v^2} = x_0 (x_0 - 1) [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0-2} A_2^2 [vA_4 + A_5]^{y_0} + 2x_0 [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0-1} A_2 y_0 [vA_4 + A_5]^{y_0-1} A_4 + [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0} y_0 (y_0 - 1) [vA_4 + A_5]^{y_0-2} A_4^2$$

·
·
·

$$\frac{\partial^k \psi}{\partial v^k} = \sum_{i=0}^k \frac{k!}{(k-i)!i!} \frac{x_0!}{(x_0-(k-i))!} \frac{y_0!}{(y_0-i)!} [uA_1 - A_2 + vA_2 + A_3]^{x_0-(k-i)} A_2^{k-i} [vA_4 + A_5]^{y_0-i} A_4^i$$

luego evaluando la derivada parcial de ψ de orden k con respecto a v en el punto $(1, 0, t)$, se obtiene

$$\frac{\partial^k \psi}{\partial v^k} (1, 0, t) = \sum_{i=0}^k \frac{k!}{(k-i)!i!} \frac{x_0!}{(x_0-(k-i))!} \frac{y_0!}{(y_0-i)!} [A_1 - A_2 + A_3]^{x_0-(k-i)} A_2^{k-i} [A_5]^{y_0-i} A_4^i$$

En conclusión, la distribución de probabilidad para la v.a Y_t que representa el número de infectados de Dengue en el tiempo t , es

$$P(Y(t) = y) = \frac{1}{y!} \sum_{i=0}^y \frac{y!}{(y-i)!i!} \frac{x_0!}{(x_0-(y-i))!} \frac{y_0!}{(y_0-i)!} [A_1 - A_2 + A_3]^{x_0-(y-i)} A_2^{y-i} [A_5]^{y_0-i} A_4^i \quad (6-19)$$

para $y = 0, 1, 2, \dots$

Donde

$$A_1 = e^{-\int_0^t \lambda(s) ds}; \quad A_2 = \int_0^t \lambda(s) e^{-\theta s - \int_0^t \lambda(s) ds} ds$$

$$A_3 = \int_0^t \lambda(s) e^{-\int_0^t \lambda(s) ds} ds; \quad A_4 = e^{-\theta t}; \quad A_5 = 1 - e^{-\theta t}$$

Es importante en el proceso infeccioso del virus del dengue, analizar el comportamiento de los recuperados, que como ya se mencionó corresponde a la diferencia entre susceptibles e infectados en el tiempo, además, como los dos conjuntos son mutuamente excluyentes, es decir $S \cap I = \{\phi\}$ entonces la probabilidad de los recuperados R representada por la v.a $Z(t)$, es

$$P(Z(t) = z) = P(X(t) - Y(t) = x - y) = P(X(t) = x) - P(Y(t) = y) \quad (6-20)$$

Con las distribuciones calculadas, ya es posible hacer simulaciones numéricas en Matlab de las probabilidades en el tiempo de los individuos susceptibles, infectados y recuperados cuando hay un brote de dengue. Se incluye en los modelos probabilísticos la fuerza de infección $\lambda(t)$ estimada para los casos de Neiva. Este análisis y sus respectivos escenarios de simulación se harán en el siguiente capítulo.

7. Estimación numérica de las probabilidades en el tiempo

En este capítulo se realizan escenarios de simulación en Matlab con parámetros y la fuerza de infección estimada para los casos de Dengue de la ciudad de Neiva, con el objetivo de calcular las probabilidades en el tiempo de cada estado del modelo SIR.

Como los modelos probabilísticos calculados en el capítulo 6 integran la fuerza de infección $\lambda(t)$, las estimaciones numéricas de las probabilidades marginales de las variables aleatorias X_t y Y_t que representan el número de susceptibles e infectados en el tiempo respectivamente, se harán con el vector de datos para la FI del 2010 $\lambda_1(t)$ y la FI del pronóstico del año 2019 $\lambda_2(t)$, estimadas en el capítulo 4. Es interesante recordar que la FI es una función que depende del tiempo y es de suma importancia ya que en ella se integran variables y parámetros que inciden en la dinámica del dengue en una población, además que es considerada como la fuerza que desplaza a individuos del estado susceptible al estado infeccioso.

7.1. Probabilidades calculadas para la FI del 2010

$$\lambda_1(t)$$

En esta sección se hacen simulaciones numéricas de las distribuciones de probabilidad para la v.a X_t y Y_t .

La figura 7-1 muestra el comportamiento en el tiempo de las probabilidades de que el número de susceptibles se mantenga en 20, 40 y 60 personas, dada una población inicial susceptible de 100 personas en la que se presenta una sola persona infectada y una fuerza de infección estimada por $\lambda_1(t)$, es decir

$$P(X(t) = 20); \quad P(X(t) = 40); \quad P(X(t) = 60) \text{ con } X_0 = 100 \text{ y } y_0 = 1$$

Se observa que la probabilidad de encontrar solo 20 personas susceptibles en el tiempo es mayor que encontrar 40 o 60 personas susceptibles a la enfermedad, debido a que la infección empieza a diseminarse en la población, pues el modelo no considera migración ni

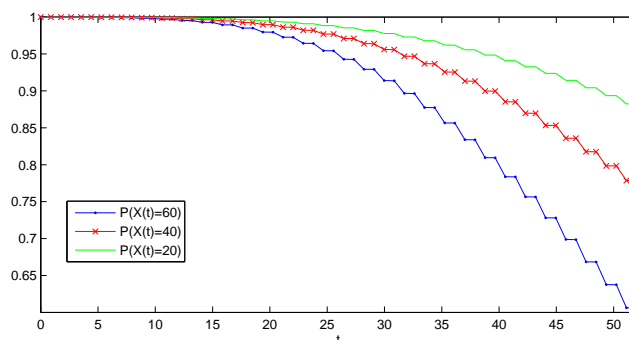


Figura 7-1.: Distribución de probabilidad en el tiempo del número de susceptibles

muerte natural de la población susceptible, además, después de 15 semanas las probabilidades empiezan a decrecer con mayor rapidez, una posible explicación sería que el período de incubación del dengue dura entre 1 a 2 semanas por persona, lo que implica que en las primeras semanas el número de infectados es muy bajo, situación que se observa en la figura 7-3 correspondiente a la probabilidad de encontrar en el tiempo 10, 30 o 100 infectados, bajo las mismas condiciones iniciales, es decir

$$P(Y(t) = 10); \quad P(Y(t) = 30); \quad P(Y(t) = 100) \text{ con } X_0 = 100 \text{ y } y_0 = 1$$

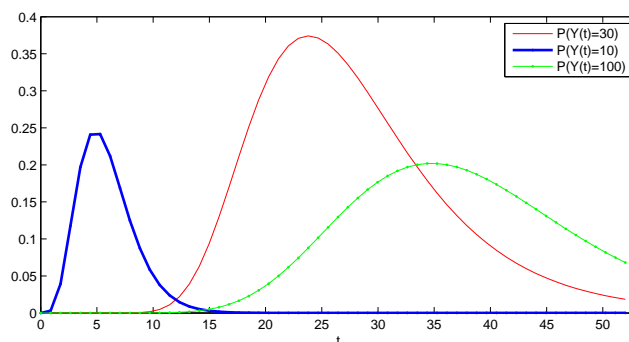


Figura 7-2.: Distribución de probabilidad en el tiempo del número de infectados

La probabilidad en el tiempo de encontrar solo 10 infectados es máxima e igual a 25% alrededor de la 5 semana de empezar el proceso, y luego decrece hasta desaparecer, pues ya el número aumenta y por ende esta probabilidad se anula; mientras que la probabilidad en el tiempo de encontrar 30 infectados es máxima e igual al 40% alrededor de las 25 semanas siguientes de empezar el proceso infeccioso. Ahora, si el número fuese 100 personas infectadas, la probabilidad máxima en el tiempo es de casi 20% después de 35 semanas aproximadamente y luego de esto la probabilidad desaparece, pues, los infectados pasan a otro estado. La simulación también da a conocer que en una población inicial susceptible de 100 personas la probabilidad de que todos se infecten es del 20% lo que puede suceder

alrededor de las 35 semanas de comenzado el proceso infeccioso. En este sentido el modelo probabilístico da a conocer el comportamiento de los estados de la dinámica del Dengue en el tiempo y más precisamente con que probabilidad toda o una parte de la población se puede infectar y después de que tiempo.

Dado el comportamiento probabilístico en el tiempo de los estados susceptible e infectado, es posible simular el comportamiento de las probabilidades de los recuperados en el tiempo, situación que presenta la figura 7-3

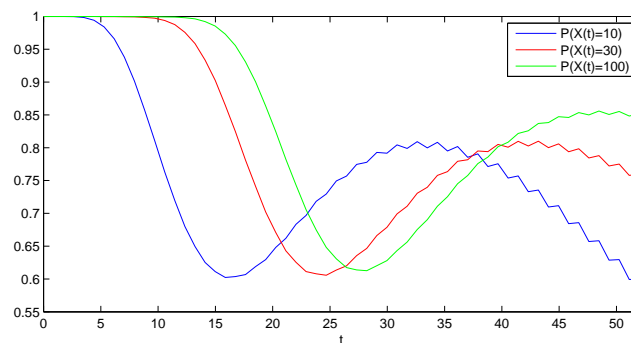


Figura 7-3.: Distribución de probabilidad en el tiempo del número de recuperados

Se observa que la probabilidad mínima en el tiempo de encontrar 10, 30 y 100 recuperados (toda la población inicial susceptible) es del 60 % presentándose en 15, 25 y 30 semanas respectivamente después de iniciado el proceso infeccioso. Pero, después de las 30 semanas la probabilidad de que toda la población se recupere crece hasta el 85 % aproximadamente y se estabiliza en ese valor, mientras que las demás tienden a decrecer a cero, esto es lógico, pues en el tiempo los infectados desaparecen y toda la población tiende a recuperarse con probabilidad del 80 %.

7.2. Probabilidades calculadas para la FI pronosticada para el 2019 $\lambda_2(t)$

Tomando las mismas condiciones de la sección anterior, las figuras 7-4 y 7-5 muestran las probabilidades en el tiempo para una población inicial de 100 personas susceptibles y una infectada con la fuerza de infección $\lambda_2(t)$

Para el año pronosticado 2019, la probabilidad de encontrar 20 personas susceptibles es más alta en el transcurso del tiempo, tanto que sólo decrece hasta el 95 % en toda la serie de tiempo, mientras que la probabilidad es menor y decrece más rápido cuando se quiere encontrar en el tiempo una cantidad de 60 personas susceptibles, la probabilidad tiende

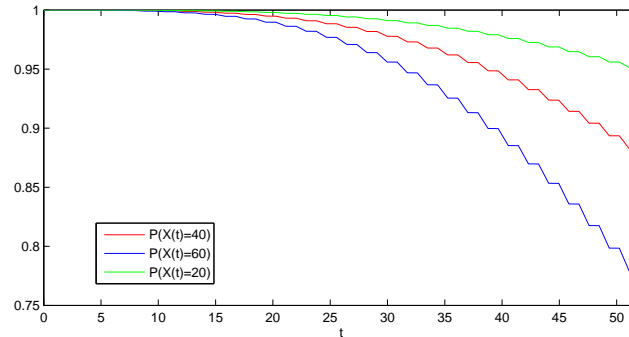


Figura 7-4.: Distribución de probabilidad en el tiempo del número de susceptibles

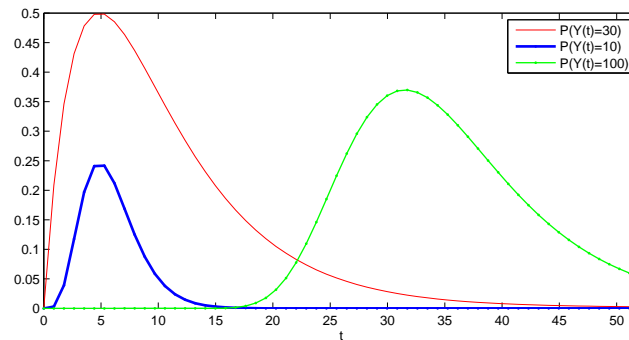


Figura 7-5.: Distribución de probabilidad en el tiempo del número de infectados

o decrece hasta casi el 75 %. Para el caso de los infectados, en el 2019, la probabilidad en el tiempo de que toda la población se infecte es como máximo del 35 % la cual puede ocurrir después de 30 semanas, mientras que la probabilidad de encontrar 30 infectados es casi del 50 % y esta se puede presentar en la 5 semana aproximadamente después de haber iniciado el proceso infeccioso.

Dado el comportamiento probabilístico en el tiempo de los estados susceptible e infectado en el año 2019, es posible simular el comportamiento de las probabilidades de los recuperados en el tiempo, situación que presenta la figura **7-6**

Se observa que la probabilidad mínima en el tiempo de encontrar 10, 30 y 100 recuperados (toda la población inicial susceptible) es del 50 %, 63 % y del 65 % en 5, 15 y 32 semanas respectivamente después de iniciado el proceso infeccioso. Además las probabilidades de que los recuperados se mantengan en estas cantidades es como máximo del 90 % pero se presenta en diferentes tiempos.

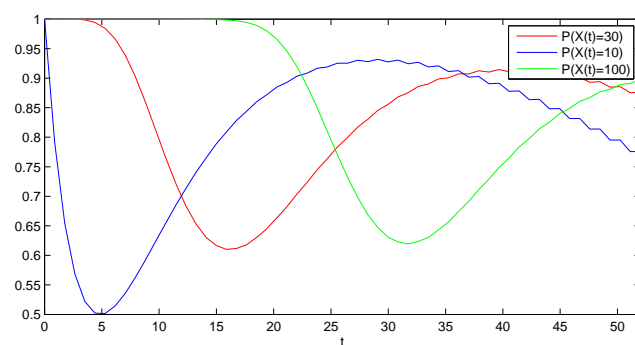


Figura 7-6.: Distribución de probabilidad en el tiempo del número de recuperados

8. Función generadora acumulante

En este capítulo se define la función generadora acumulante para el proceso bivariado tomando las definiciones y propiedades expuestas en Bailey (1966) [3] y Severini (2005) [43], con el objetivo de aplicar series de Taylor y mediante procesos matemáticos derivar un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias cuyas variables representan las medidas estadísticas del proceso estocástico como: esperanza, varianza y covarianza de cada variable aleatoria X y Y .

Por definición la función generadora acumulante (FGC), es el logaritmo natural de la FGP para $u = e^a$ y $v = e^b$. Es decir

$$k(a, b, t) = \ln \psi(u, v, t) \quad (8-1)$$

de donde,

$$\frac{\partial \psi}{\partial t} = \psi \frac{\partial k}{\partial t}, \quad \frac{\partial \psi}{\partial u} = \psi e^{-a} \frac{\partial k}{\partial a}, \quad \frac{\partial \psi}{\partial v} = \psi e^{-b} \frac{\partial k}{\partial b}$$

En consecuencia, la ecuación diferencial para la FGC es,

$$\frac{\partial k}{\partial t} = \lambda(t) (e^b - e^a) e^{-a} \frac{\partial k}{\partial a} + \theta(1 - e^b) e^{-b} \frac{\partial k}{\partial b} \quad (8-2)$$

Esta ecuación permite derivar el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias cuyas soluciones representan las medidas estadísticas buscadas.

8.1. Ecuaciones diferenciales ordinarias con variables de tipo estadístico

En esta sección se utilizan series de Taylor y propiedades de los momentos centrados en el origen de orden k , por definición en estadística descriptiva los dos primeros momentos centrados corresponden a la esperanza y varianza de una variable aleatoria.

Por aproximación, la FGC se define también como [4]

$$(a, b, t) = \sum_{x,y \geq 0} k_{x,y}(t) \frac{a^x b^y}{x!y!} \quad (8-3)$$

Donde su correspondiente desarrollo sería

$$k(a, b, t) = ak_{10}(t) + bk_{01}(t) + \frac{a^2}{2!}k_{20} + \frac{b^2}{2!}k_{02} + abk_{11} + \dots \quad (8-4)$$

donde,

$$k_{10}(t) = E[X(t)] = \mu_X(t), \quad k_{01}(t) = E[Y(t)] = \mu_Y(t), \quad k_{20} = Var[X(t)] = \sigma_X^2(t), \\ k_{02}(t) = Var[Y(t)] = \sigma_Y^2(t), \quad k_{11}(t) = cov[X(t), Y(t)]$$

Ahora, derivando la ecuación 8-4,

$$\frac{\partial k}{\partial t} = a \frac{d\mu_X(t)}{dt} + b \frac{d\mu_Y(t)}{dt} + \frac{a^2}{2} \frac{d\sigma_X^2(t)}{dt} + \frac{b^2}{2} \frac{d\sigma_Y^2(t)}{dt} + ab \frac{dcov_{XY}(t)}{dt} + \dots \\ \frac{\partial k}{\partial a} = \mu_X(t) + a\sigma_X^2(t) + bcov_{XY}(t) \dots \\ \frac{\partial k}{\partial b} = \mu_Y(t) + b\sigma_Y^2(t) + acov_{XY}(t) \dots$$

Expandiendo las funciones e^a , e^{-a} , e^b , e^{-b} en series de Taylor:

$$e^a = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{a^i}{i!} = 1 + a + \frac{a^2}{2} + \dots \\ e^{-a} = \sum_{i=0}^{\infty} (-1)^i \frac{a^i}{i!} = 1 - a + \frac{a^2}{2} - \dots \\ e^b = \sum_{i=0}^{\infty} \frac{b^i}{i!} = 1 + b + \frac{b^2}{2} + \dots \\ e^{-b} = \sum_{i=0}^{\infty} (-1)^i \frac{b^i}{i!} = 1 - b + \frac{b^2}{2} - \dots$$

sustituyendo el desarrollo de las series anteriores en la ecuación 8-2 se tiene

$$\frac{d\mu_X(t)}{dt} + b \frac{d\mu_Y(t)}{dt} + \frac{a^2}{2} \frac{d\sigma_X^2(t)}{dt} + \frac{b^2}{2} \frac{d\sigma_Y^2(t)}{dt} + ab \frac{dcov_{XY}(t)}{dt} + \dots \\ = \lambda(t) \left(1 + b + \frac{b^2}{2} + \dots - 1 - a - \frac{a^2}{2}\right) \left(1 - a + \frac{a^2}{2} - \dots\right) (\mu_X(t) + a\sigma_X^2(t) + bcov_{XY}(t) \dots) + \\ \theta \left(1 - 1 - b - \frac{b^2}{2} + \dots\right) \left(1 - b + \frac{b^2}{2} - \dots\right) (\mu_Y(t) + b\sigma_Y^2(t) + acov_{XY}(t) \dots)$$

Igualando potencias de a , b , a^2 , y b^2 se obtiene el sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias (EDO) lineales para la esperanza, la varianza y la covarianza de $X(t)$ y $Y(t)$

$$\begin{aligned}
\frac{d\mu_X(t)}{dt} &= -\lambda(t)\mu_X(t) \\
\frac{d\mu_Y(t)}{dt} &= \lambda(t)\mu_X(t) - \theta\mu_Y(t) \\
\frac{d\sigma_X^2(t)}{dt} &= \lambda(t)\mu_X(t) - 2\lambda(t)\sigma_X^2(t) \\
\frac{d\sigma_Y^2(t)}{dt} &= 2\lambda(t)\text{cov}_{XY}(t) + \lambda(t)\mu_X(t) \\
\frac{dcov_{XY}(t)}{dt} &= -\lambda(t)\mu_X(t) + \lambda(t)\sigma_X^2(t) - \lambda(t)\text{cov}_{XY}(t) - \theta\text{cov}_{XY}(t)
\end{aligned} \tag{8-5}$$

con condiciones iniciales $\mu_X(0) = x_0$, $\mu_Y(0) = y_0$, $\sigma_X^2(0) = 0$, $\sigma_Y^2(0) = 0$ y $\text{cov}_{XY}(0) = 0$

La solución del sistema se hace numéricamente en Matlab aplicando Runge-Kutta pues la fuerza de infección $\lambda(t)$ es un vector estimado en el capítulo 3 para la ciudad de Neiva, a continuación se muestra los escenarios de simulación de las medidas estadísticas como esperanza, varianza y covarianza, cuando hay una población inicial de 100 personas, es decir $x_0 = 100$ e ingresa un infectado es decir $y_0 = 1$ (interacción con los susceptibles por el mosquito vector).

La figura **8-1** muestra que La esperanza de los susceptibles en el tiempo es de 20 personas y es un valor que tiende hacer constante, mientras que la esperanza de los infectados decrece en el tiempo hasta llegar a cero, pues los escenarios de simulación de las probabilidades mostraron que en el tiempo estas crecen inicialmente pero luego se anulan, es decir que la probabilidad de que una cantidad de infectados se mantenga en el tiempo es nula.

El comportamiento de las varianzas es similar para los susceptibles e infectados siendo menor en los infectados, además la dispersión del número de susceptibles e infectados es muy pequeña, casi despreciable, situación que se observa en la figura **8-2**.

Finalmente la figura **8-3** indica que la covarianza de los susceptibles y de los infectados es negativa en el tiempo pues son procesos inversos es decir a mayor infectados menos susceptibles.

En la construcción del modelo estocástico SIR, los respectivos modelos probabilísticos y las ecuaciones diferenciales ordinarias se asume que las medidas estadísticas como esperanza, varianza y covarianza son funciones continuas y diferenciables que dependen del tiempo, ahora bien para poder observar el comportamiento de estas en el tiempo t es necesario solucionar el sistema 8-5 y utilizar Matlab para trazar las respectivas soluciones, ahora bien, como $\lambda(t)$ es un vector de datos calculado para una serie de tiempo de 52 semanas, entonces se debe construir un algoritmo que posibilite integrar las funciones como vectores de datos con un intervalo de tiempo de 52 y un número de particiones igual a 60 (ver anexo A.5), esto debido a que en el año hay alrededor de 52 semanas, este aspecto hace que el número de iteraciones sea pequeño y por ende se produzcan picos en los gráficos, se podría aumentar el número de particiones, pero entonces se debería mejorar el algoritmo, cuestión que requiere mas trabajo y un estudio a mayor profundidad de los métodos numéricos, lo que se plantea como trabajo a futuro.

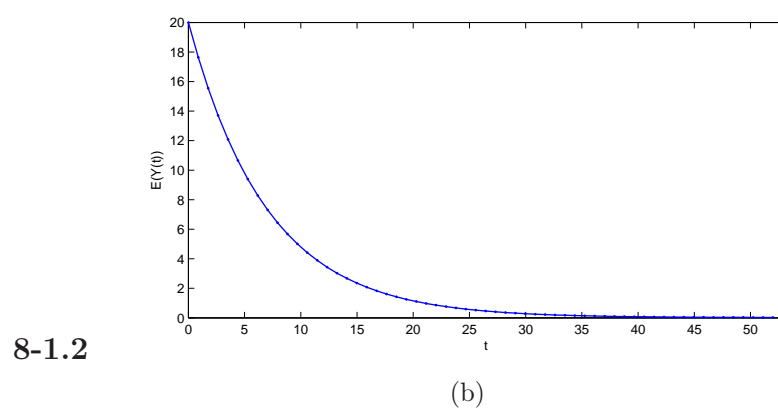
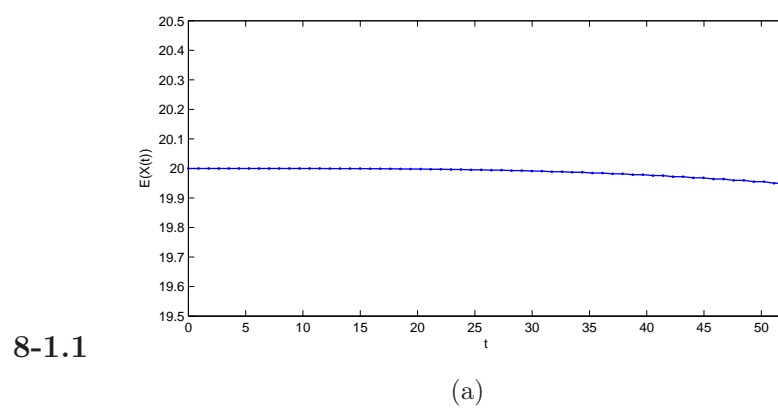


Figura 8-1.: Esperanza de susceptibles e infectados en el tiempo

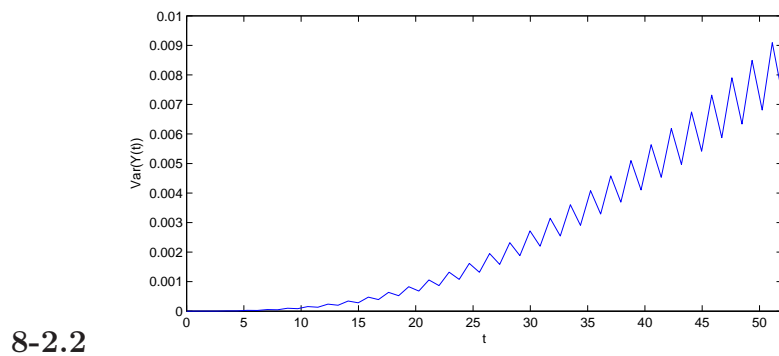
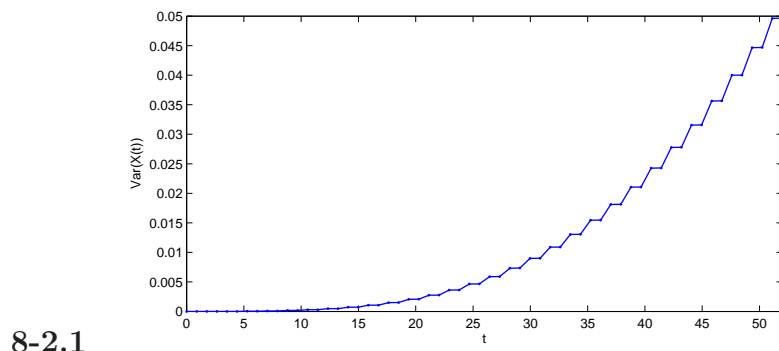


Figura 8-2.: Varianza de susceptibles e infectados en el tiempo

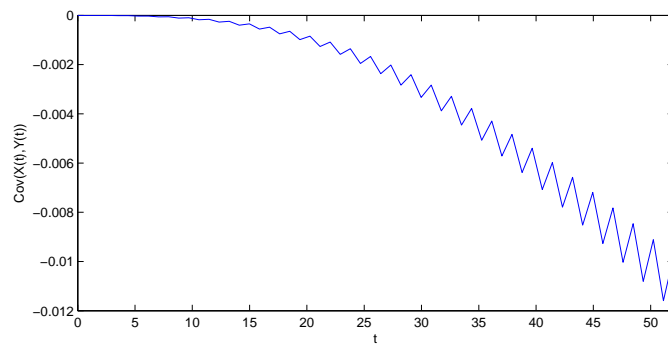


Figura 8-3.: Covarianza en el tiempo de las v.a $X(t)$ y $Y(t)$

9. Conclusiones y recomendaciones

9.1. Conclusiones

La combinación de modelos deterministas y estocásticos a la hora de estudiar fenómenos de tipo epidemiológico, hacen que los resultados sean más cercanos con la realidad y por ende se conviertan en herramientas que pueden ser la solución de muchos problemas que causan los virus en una comunidad de seres susceptibles. Precisamente, la investigación desarrollada muestra esta combinación, desde los modelos matemáticos utilizados para estimar la fuerza de infección en el tiempo los cuales son de tipo determinista y el modelo estocástico formulado desde la dinámica SIR del dengue con sus respectivas distribuciones de probabilidad en el tiempo.

La estimación de la fuerza de infección $(\lambda_1(t), \lambda_2(t))$ a partir de una serie de tiempo (semanas) de casos de dengue reportados en la ciudad de Neiva según los reportes de SIVIGILIA y el pronóstico de los futuros casos, es uno de los primeros aportes de la investigación para campo epidemiológico, pues sus resultados y comportamiento en el tiempo permitirán brindar información a los entes que se dedican a entender el virus del Dengue y a las organizaciones de salud, para tomar medidas preventivas y fortalecer los caminos que conlleven a su control y erradicación del medio.

El cálculo de las distribuciones de probabilidad para las variables aleatorias que representan a los susceptibles, infectados y recuperados a partir de la solución de una ecuación diferencial parcial, muestra la gran importancia que tienen este tipo de ecuaciones en la modelación no solo de fenómenos epidemiológicos, sino de otro tipo de fenómenos naturales, y que representan un mundo que puede ser explorado y explotado con la utilización de métodos numéricos.

El cálculo de las probabilidades tanto teóricas como numéricas en el tiempo y la estimación de medidas estadísticas básicas como la esperanza, varianza y covarianza dan otra faceta al análisis y comprensión de la dinámica SIR del dengue, pues a nivel nacional la mayor cantidad de investigaciones dedicadas a analizar estas enfermedades son de tipo deterministas basados en ecuaciones diferenciales ordinarias; entonces, el presente trabajo representa un aporte más de los modelos aleatorios o estocásticos, que, no sólo sirven para comprender procesos financieros o de mercados, sino también dinámicas infecciosas

producto de virus que por las condiciones actuales del mundo proliferan y mutan con gran rapidez.

9.2. Participaciones y producción

- Participación en la I Conferencia Internacional en Modelado Matemático de Epidemias (I-CIMME), con la ponencia: **Análisis de un Modelo Estocástico para un Brote de Dengue**, evento organizado por el Grupo de Modelación Matemática en Epidemiología (GMME), del programa de Licenciatura en Matemáticas de la Universidad del Quindío, entre el 14 y 16 de diciembre del 2016.
- Construcción de artículo de investigación para ser enviado a revista científica especializada.

9.3. Trabajo a futuro

- Realizar un pronóstico de los futuros casos de dengue y su fuerza de infección integrando a los modelos predictivos los cambios de temperatura y precipitaciones, pues son factores que inciden en gran medida en la proliferación del virus del dengue.
- Plantear un modelo estocástico a una dinámica SIR del dengue donde se considere otro tipo de variables y parámetros como población de mosquitos y sus diferentes estados, migración, muerte natural, etc., en todos los estados de la dinámica, además realizar el análisis probabilístico para derivar sus respectivas distribuciones de probabilidad integrando en estas la fuerza de infección estimada con las nuevas variables climáticas.

A. Anexos: Algoritmos en R y en Matlab

A.1. Algoritmos modelo ARIMA para serie de tiempo casos dengue de Neiva

```
p=ts(CasosDengueCol$CasosDengueCol, frequency = T)
plot(p, main="Casos Dengue", ylab="N. Dengue", col="red",
xlab="470 semanas (2007-2016)")
summary(p)
layout(matrix(c(1,1,2,3),2,2, byrow=T))
p=ts(CasosDengueCol$CasosDengueCol, frequency = T)
plot(p, main="Casos Dengue", ylab="N. Dengue", col="blue")
acf(p, main="Autocorrelación Simple", ylim=c(-1,1))
pacf(p, main="Autocorrelación Parcial", ylim=c(-1,1))
plot(diff(CasosDengueCol$CasosDengueCol,1), type="l")# test
de normalidad
hist(diff(CasosDengueCol$CasosDengueCol), probability = T,
ylim=c(0,0.007), xlim=c(-400,800), col="red",
xlab="Diferencias casos dengue", ylab="Probabilidad",
main="Test Gráfico de Normalidad")# test
grafico de normalidad
lines(density(diff(CasosDengueCol$CasosDengueCol)), lwd=2)
summary(CasosDengueCol$CasosDengueCol)
mu=mean(diff(CasosDengueCol$CasosDengueCol))
sigma=sd(diff(CasosDengueCol$CasosDengueCol))
x=seq(-400,800, length=100)
y=dnorm(x, mu, sigma)
lines(x, y, lwd=2, col="blue")
legend("topright", col=c(1,4), lty=c(1,1),
c("Densidad de diferencias", "Curva Normal"), cex=0.7)
```

```

library(forecast)#autoarima
auto.arima(p)

res=spec.pgram(p,log="no")# analisis espectograma
para periodo tres máximos
res=spec.pgram(p,log="no",xlim=c(0,0.1),main="Raw Periodogram")
res
order(res$spec, res$freq, decreasing = T)
max1=res$freq[2]
max1
max2=res$freq[1]
max2
max3=res$freq[3]
max3
abline(v=max3, lty="dotted", col="magenta")
abline(v=max2, lty="dotted", col="blue")
abline(v=max1, lty="dotted", col="red")
periodo1=1/max1
periodo1
Periodo2=1/max2
Periodo2
periodo3=1/max3
periodo3

p.arima=arima(p, order=c(3,1,3),
list(order=c(1,1,0), period=160))#predicción Arima
p.arima
p.predict=predict(p.arima, n.ahead=150)
p.predict
U=p.predict$pred+0.1*p.predict$pred#error de estimación del 5%
L=p.predict$pred-0.1*p.predict$pred
ts.plot(p, p.predict$pred, U, L, lty=c(1,1,2,2), col=c(1,2,4,4),
xlab="620 semanas (2007-2019)", ylab="Número de casos Dengue",
main="Predicción - Modelo Arima")
legend("topright", col=c(1,2,4), lty=c(1,1,2),
c("Actual", "Predicción Arma(3,1,2)",
"Límite de error (95% confiable)"), cex=0.55)

View(p.predict)#tablas de predicciones
write.table(p.predict, file="Predicción ARMA(3,1,2).txt", sep="\t",

```

```
eol="\n",dec=".",row.names = T,col.names = T)
```

A.2. Algoritmos en Matlab para solución del sistema (4-1)

```
clc; clear all; close all
%tiempo
t0=0; tf=51;
%condiciones iniciales
S0=961; I0=39; R0=0;
x0=100; y0=200; z0=50;
c10=1; c20=50; c30=100;
%%-----
%Parámetros
%%-----
global N mu beta psi theta delta sigma epsilon nu phi rho
a1 a2 a3 b gamma1 gamma2 gamma3 k1 k2 k3 N=1000; mu=1/3848;
beta=0.97; psi=1; theta=0.258273072528145; delta=0.2;
sigma=1.27593e-01; epsilon=0.027; nu=0.0833; phi=0.6; rho=300;
a1=30; a2=25; a3=40; b=50; gamma1=0.3; gamma2=0.3; gamma3=0.3;
k1=10; k2=230; k3=300; options = odeset('RelTol',1e-9,'AbsTol',
[1e-9 1e-9 1e-9 1e-9 1e-9 1e-9 1e-9 1e-9 1e-9]);
[T,X] = ode45(@sysnocontrol,[t0,tf],[S0,I0,R0,x0,y0,z0,c10,
c20,c30],options);
tit(1).nombre='Personas Sanas';
tit(2).nombre='Personas Infectadas';
tit(3).nombre='Personas Recuperadas';
tit(4).nombre='Mosquitos macho';
tit(5).nombre='Mosquitos hembra';
tit(6).nombre='Mosquitos inmaduros';
tit(7).nombre='Tanques';
tit(8).nombre='Llantas';
tit(9).nombre='Canales';
tit(10).nombre='Semana';

subplot(3,3,1);
plot(T,X(:,1),'k','lineWidth',2);
ylabel(tit(1).nombre);
xlabel(tit(10).nombre);
```

```

grid on

% Importación de datos
A = xlsread('datosdengue.xlsx',4);
semanas = A(:,1);
infectados = A(:,2);
%Datos experimentales
tiempo=semanas-1;
xdata=infectados;

subplot(3,3,2);
plot(T,X(:,2),'k','lineWidth',2);
hold on
plot(tiempo,xdata,'ok','lineWidth',1.5)
ylabel(tit(2).nombre);
xlabel(tit(10).nombre);
grid on

for i=3:9
    subplot(3,3,i);
    plot(T,X(:,i),'k','lineWidth',2);
    ylabel(tit(i).nombre);
    xlabel(tit(10).nombre);
    grid on
end
NRB=(beta*psi*sigma)/((theta+mu)*(delta+sigma))

Modelo sin control

function dY=sysnocontrol(t,Y)
global N mu beta psi theta epsilon nu delta sigma phi rho a1 a2 a3
b gamma1 gamma2 gamma3 k1 k2 k3
S=Y(1); I=Y(2); R=Y(3);
x=Y(4); y=Y(5); z=Y(6);
c1=Y(7); c2=Y(8); c3=Y(9);
K=a1*c1+a2*c2+a3*c3+b;
dSdt=mu*N - beta*psi*(I/N)*(y/(x+y))*S - mu*S;
dIdt=beta*psi*(I/N)*(y/(x+y))*S - (theta + mu)*I;
dRdt=theta*I - mu*R;
dxdt=delta*z - epsilon*x;

```

```

dydt=sigma*z - epsilon*y;
dzdt=phi*rho*y*(1-z/K) - (delta + sigma + nu)*z;
dc1dt=gamma1*c1*(1-c1/k1);
dc2dt=gamma2*c2*(1-c2/k2);
dc3dt=gamma3*c3*(1-c3/k3);
dY=[dSdt; dIdt; dRdt; dxdt; dydt; dzdt; dc1dt; dc2dt; dc3dt];
end

```

A.3. Algoritmos en Matlab para el método de Simpson

```

function [A, e]=simpson2(X,F)
%A: Área de la región
%e: error de la aproximación
%X: vector de abcisas
%F: vector de ordenadas
%El número de componentes m debe ser impar, ya que
%n=m-1 es par
h=X(2)-X(1);
m=length(X);
G(1)=0;
G(m)=0;
for i=2:2:m-1
    G(i)=4*F(i);
end
for j=3:2:m-2
    G(j)=2*F(j);
end
A=(F(1)+sum(G)+F(end))*h/3;
D=diff(F,4);
D=abs(D);
M=max(D);
e=(X(m)-X(1))*M/180; %error
end

```

A.4. Algoritmos en Matlab para estimación Fuerza de Infección

```

clc; clear all; close all
%%
%tiempo final
TF=52;
%particiones
n=60;
time=linspace(0,TF,n);
for i=2:n
t0=0; tf=time(i);
%%
%condiciones iniciales
S0=961; I0=39; R0=0;
x0=100; y0=200; z0=50;
c10=1; c20=50; c30=100;
%%
%Parámetros
global N mu beta psi theta epsilon nu delta sigma phi rho a1
a2 a3 b gamma1 gamma2 gamma3 k1 k2 k3 N=1000; mu=1/3848;
beta=0.97; psi=1; theta=0.258273072528145; delta=0.2;
sigma=1.27593e-01; epsilon=0.027; nu=0.0833; phi=0.6;
rho=300; a1=30; a2=25; a3=40; b=50; gamma1=0.3; gamma2=0.3;
gamma3=0.3; k1=10; k2=230; k3=300;
%%
options = odeset('RelTol',1e-9,'AbsTol',[1e-9 1e-9 1e-9 1e-9
1e-9 1e-9 1e-9 1e-9]);
%%
%SOLUCION
[T,X] = ode45(@sysnocontrol,[t0,tf],[S0,I0,R0,x0,y0,z0,c10,c20,c30]
,options);
%%
%Número básico de reproducción
%NRB=(beta*psi*sigma)/((theta+mu)*(delta+sigma));
%%
%Fuerza de infección Humanos
Int1=simpson2(T,X(:,2));
F=X(:,5)./(X(:,4)+X(:,5));
Int2=simpson2(T,F);
FI(i)=(beta*psi/N)*Int1*Int2;
end
%figure

```

```

plot (time ,FI,'--r ')
xlabel ('Tiempo (semanas)')
ylabel ('\lambda(t)')

xlswrite ('fuerzaestimada2019.xlsx',time','Hoja1','A1');
xlswrite ('fuerzaestimada2019.xlsx',FI','Hoja1','B1');
%%%
%% estimación de la fuerza de infección
% format long
% a0=FI(1)
% x0 = [a0; 0.02]; %condiciones iniciales
% [params, resnorm, residual, exitflag] = lsqcurvefit
% (@myfun, x0, time, FI);
% params
% resnorm
%
% %grafica de la fuerza estimada
% syms t
% lambda=params(1)*exp(params(2)*t);
% hold on
% ezplot (lambda,[0,TF])
% title ('')

```

A.5. Algoritmos en Matlab para el sistema (8-5) - medidas estadísticas

```

clc; clear all; close all
%%
% tiempo final
TF=52;
% particiones
n=60;
time=linspace(0,TF,n);
for i=2:n
t0=0; tf=time(i);
%%
% condiciones iniciales
S0=961; I0=39; R0=0;
x0=100; y0=200; z0=50;

```

```

c10=1; c20=50; c30=100;
%%
%Parámetros
global N mu beta psi theta epsilon nu delta sigma phi rho a1
a2 a3 b gamma1 gamma2 gamma3 k1 k2 k3
N=1000; mu=1/3848; beta=0.97; psi=1; theta=0.258273072528145;
delta=0.2; sigma=1.27593e-01; epsilon=0.027; nu=0.0833;
phi=0.6; rho=300; a1=30; a2=25; a3=40; b=50;
gamma1=0.3; gamma2=0.3; gamma3=0.3; k1=10; k2=230; k3=300;
%%
options = odeset('RelTol',1e-9,'AbsTol',[1e-9 1e-9 1e-9 1e-9
1e-9 1e-9 1e-9 1e-9 1e-9]);
%%
%SOLUCION
[T,X] = ode45(@sysnocontrol,[t0,tf],[S0,I0,R0,x0,y0,z0,
c10,c20,c30],options);
%%
%Número básico de reproducción
%NRB=(beta*psi*sigma)/((theta+mu)*(delta+sigma));
%%
%Fuerza de infección Humanos
Int1=simpson2(T,X(:,2));
F=X(:,5)./(X(:,4)+X(:,5));
Int2=simpson2(T,F);
FI(i)=(beta*psi/N)*Int1*Int2;
end
%figure
plot(time,FI,'--r')
xlabel('Tiempo (semanas)')
ylabel('\lambda(t)')

xlswrite('fuerzaestimada2019.xlsx',time,'Hoja1','A1');
xlswrite('fuerzaestimada2019.xlsx',FI,'Hoja1','B1');
%%%
% %estimación de la fuerza de infección
% format long
% a0=FI(1)
% x0 = [a0; 0.02]; %condiciones iniciales
% [params,resnorm,residual,exitflag] = lsqcurvefit(@myfun,x0,time,FI);
% params

```



```
% resnorm
%
% %grafica de la fuerza estimada
% syms t
% lambda=params(1)*exp(params(2)*t);
% hold on
% ezplot(lambda,[0,TF])
% title('')

% _____
clc; clear all; close all;
%Parámetros
m=10;
p=10;
y=1;
theta=1/7;
%%
A = xlsread('fuerzaestimada2019.xlsx',1);
tiempo=A(:,1);
T=tiempo';
fuerza=A(:,2);
F=fuerza';

B = xlsread('EsperanzaX.xlsx',1);
tiempo=B(:,1);
T=tiempo';
EX=B(:,2);
EspX=EX';

C = xlsread('CovarXY.xlsx',1);
tiempo=C(:,1);
T=tiempo';
CVRX=C(:,2);
CovarianX=CVRX';

n=length(T); % número de entradas del vector T
for i=3:n
    for j=1:i
```

```

        time(j)=T(j);
        force(j)=F(j);
    end
    Integral(i)=simpson2(time,force);
end
Integral(1)=0;
Integral(2)=T(2)*F(2)*0.5;
Exponencial=exp(-Integral);
Exponencialtheta=exp(1.5*theta*T+Integral);
W=F.*exp(2*theta*T).*(2*CovarianX+EspX);
for i=3:n
    for j=1:i
        time2(j)=T(j);
        Wforce(j)=W(j);
    end
    Integral2(i)=simpson2(time2,Wforce);
end
Integral2(1)=0;
Integral2(2)=T(2)*W(2)*0.5;

factor1=(Integral2).*exp(-2*theta*T);
factor2=(Exponencialtheta).^(-1);

    VarianY=factor1;
plot(T,VarianY)

%_____
clc; clear all; close all;
%Parámetros
m=10;
p=10;
y=1;
theta=1/7;
%%
A = xlsread('fuerzaestimada2019.xlsx',1);
tiempo=A(:,1);
T=tiempo';
fuerza=A(:,2);
F=fuerza';

```

```

B = xlsread('EsperanzaX.xlsx',1);
tiempo=B(:,1);
T=tiempo';
EX=B(:,2);
EspX=EX';

C = xlsread('VarianzaX.xlsx',1);
tiempo=C(:,1);
T=tiempo';
VRX=C(:,2);
VarianX=VRX';

n=length(T); %número de entradas del vector T
for i=3:n
    for j=1:i
        time(j)=T(j);
        force(j)=F(j);
    end
    Integral(i)=simpson2(time,force);
end
Integral(1)=0;
Integral(2)=T(2)*F(2)*0.5;
Exponencial=exp(-Integral);
Exponencialtheta=exp(1.5*theta*T+Integral);
W=F.*Exponencial;
for i=3:n
    for j=1:i
        time2(j)=T(j);
        Wforce(j)=W(j);
    end
    Integral2(i)=simpson2(time2,Wforce);
end
Integral2(1)=0;
Integral2(2)=T(2)*W(2)*0.5;
Z=F.*(VarianX-EspX).*Exponencialtheta;
for i=3:n
    for j=1:i
        time3(j)=T(j);

```

```
        Zforce(j)=Z(j);
    end
    Integral3(i)=simpson2(time3,Zforce);
end
Integral3(1)=0;
Integral3(2)=T(2)*Z(2)*0.5;
factor1=(Integral3);
factor2=(Exponencialtheta).^(-1);

CovarianXY=factor1.*factor2;
plot(T,CovarianXY)
```

A.6. Tabla de datos de casos dengue - semanas (SIVIGILIA)

semanas	dengue	semanas	dengue	semanas	dengue	semanas	dengue	semanas	dengue	semanas	dengue	semanas	dengue	semanas	dengue	semanas	dengue	semanas	dengue
1	12	51	45	101	1	151	2	201	12	251	13	301	13	351	22	401	16	451	17
2	8	52	42	102	6	152	0	202	14	252	12	302	7	352	19	402	17	452	21
3	9	53	7	103	6	153	0	203	18	253	14	303	5	353	30	403	18	453	26
4	6	54	5	104	4	154	4	204	11	254	13	304	10	354	22	404	8	454	15
5	15	55	14	105	3	155	2	205	14	255	8	305	5	355	24	405	13	455	19
6	19	56	7	106	3	156	1	206	5	256	14	306	8	356	20	406	14	456	5
7	16	57	14	107	1	157	4	207	7	257	17	307	6	357	24	407	16	457	10
8	14	58	8	108	5	158	76	208	16	258	15	308	6	358	33	408	7	458	10
9	5	59	7	109	2	159	69	209	17	259	18	309	8	359	12	409	7	459	5
10	9	60	7	110	0	160	80	210	8	260	17	310	7	360	31	410	7	460	16
11	9	61	5	111	0	161	79	211	8	261	23	311	10	361	19	411	7	461	15
12	17	62	6	112	1	162	78	212	8	262	39	312	9	362	33	412	13	462	17
13	16	63	5	113	2	163	61	213	10	263	38	313	10	363	18	413	8	463	9
14	11	64	6	114	4	164	51	214	9	264	68	314	19	364	17	414	28	464	15
15	19	65	11	115	1	165	44	215	12	265	57	315	21	365	17	415	42	465	14
16	29	66	9	116	3	166	37	216	11	266	52	316	20	366	42	416	29	466	23
17	27	67	7	117	0	167	27	217	11	267	64	317	23	367	43	417	31	467	24
18	17	68	8	118	1	168	25	218	4	268	81	318	20	368	74	418	58	468	13
19	22	69	4	119	5	169	26	219	2	269	75	319	25	369	80	419	28	469	5
20	19	70	5	120	4	170	34	220	6	270	69	320	26	370	102	420	17	470	1
21	12	71	5	121	1	171	33	221	2	271	93	321	23	371	90	421	15	471	2
22	18	72	3	122	2	172	24	222	2	272	56	322	25	372	94	422	11	472	1
23	23	73	6	123	2	173	25	223	5	273	70	323	25	373	77	423	12	473	0
24	16	74	8	124	1	174	20	224	4	274	65	324	17	374	75	424	14	474	0
25	17	75	6	125	3	175	29	225	1	275	80	325	33	375	56	425	6	475	4
26	19	76	6	126	3	176	24	226	5	276	86	326	16	376	61	426	9		
27	18	77	8	127	3	177	29	227	2	277	85	327	26	377	69	427	9		
28	19	78	8	128	4	178	18	228	3	278	79	328	28	378	56	428	8		
29	24	79	7	129	0	179	22	229	0	279	67	329	31	379	62	429	4		
30	28	80	8	130	4	180	13	230	2	280	64	330	30	380	73	430	7		
31	25	81	6	131	3	181	16	231	4	281	82	331	43	381	69	431	5		
32	35	82	7	132	2	182	19	232	3	282	67	332	40	382	81	432	7		
33	23	83	9	133	1	183	26	233	5	283	72	333	24	383	54	433	8		
34	28	84	4	134	1	184	34	234	0	284	78	334	41	384	55	434	10		
35	22	85	2	135	8	185	32	235	2	285	70	335	33	385	63	435	13		
36	30	86	8	136	2	186	29	236	8	286	91	336	30	386	43	436	13		
37	23	87	3	137	3	187	25	237	6	287	71	337	38	387	42	437	15		
38	31	88	6	138	2	188	41	238	4	288	52	338	34	388	35	438	22		
39	38	89	5	139	0	189	32	239	4	289	72	339	16	389	26	439	10		
40	35	90	4	140	3	190	22	240	3	290	55	340	45	390	24	440	26		
41	25	91	4	141	1	191	14	241	7	291	34	341	28	391	13	441	15		
42	26	92	6	142	0	192	16	242	5	292	21	342	31	392	18	442	24		
43	24	93	8	143	4	193	10	243	7	293	22	343	28	393	24	443	20		
44	23	94	5	144	3	194	7	244	16	294	21	344	27	394	28	444	46		
45	21	95	8	145	1	195	14	245	11	295	23	345	22	395	25	445	24		
46	25	96	5	146	2	196	13	246	12	296	12	346	23	396	26	446	11		
47	37	97	7	147	2	197	13	247	12	297	13	347	21	397	14	447	18		
48	26	98	8	148	6	198	15	248	10	298	16	348	18	398	16	448	26		
49	25	99	6	149	2	199	11	249	8	299	13	349	23	399	16	449	20		
50	36	100	2	150	1	200	15	250	2	300	6	350	21	400	22	450	20		

Figura A-1.: Casos dengue en Neiva, 475 semanas (2007-2016). Fuente: SIVIGILIA[46]

Bibliografía

- [1] ALLEN, Linda J.: An introduction to stochastic epidemic models. En: *Mathematical epidemiology*. Springer, 2008, p. 81–130
- [2] ALLEN, Linda J. ; VAN DEN DRIESSCHE, P: Relations between deterministic and stochastic thresholds for disease extinction in continuous-and discrete-time infectious disease models. En: *Mathematical biosciences* 243 (2013), Nr. 1, p. 99–108
- [3] BAILEY, Norman T.: *The elements of stochastic processes with applications to the natural sciences*. Vol. 1. John Wiley & Sons, 1964
- [4] BHATTACHARYA, Rabi N. ; WAYMIRE, Edward C.: *Stochastic processes with applications*. SIAM, 2009
- [5] BOX, George E. ; JENKINS, Gwilym M. ; REINSEL, Gregory C. ; LJUNG, Greta M.: *Time series analysis: forecasting and control*. John Wiley & Sons, 2015
- [6] CADAVID, JM ; LONDOÑO, M ; MILÁN, S ; YEPES, H ; ALMANZA, R ; RÚA-URIBE, GL: Susceptibilidad al insecticida malation en *Aedes aegypti* de Medellín, Colombia. En: *Rev. Salud Pública de Medellín* 5 (2011), Nr. 1, p. 99–106
- [7] ÇINLAR, Erhan: *Probability and stochastics*. Vol. 261. Springer Science & Business Media, 2011
- [8] COGHLAN, Avril. *A Little Book of R for Time Series*. 2015
- [9] CRAWFORD, Forrest W. ; SUCHARD, Marc A.: Transition probabilities for general birth–death processes with applications in ecology, genetics, and evolution. En: *Journal of mathematical biology* 65 (2012), Nr. 3, p. 553–580
- [10] ESQUIVEL, Manuel L.: Probability generating functions for discrete real-valued random variables. En: *Theory of Probability & Its Applications* 52 (2008), Nr. 1, p. 40–57
- [11] EVANS, Lawrence: *Partial Differential Equations*. 1998
- [12] FARIETTA VARELA, Sandra M. ; MARTÍN MATEO, Miguel: *Estudio ecológico de la fiebre del dengue y el dengue hemorrágico en el municipio de Girardot, Colombia*. Universitat Autònoma de Barcelona,, 2004

- [13] GERST, Irving: The bivariate generating function and two problems in discrete stochastic processes. En: *SIAM Review* 4 (1962), Nr. 2, p. 105–114
- [14] GRIFFITHS, DA: A catalytic model of infection for measles. En: *Applied Statistics* (1974), p. 330–339
- [15] GRIMMETT, Geoffrey ; STIRZAKER, David: *Probability and random processes*. Oxford university press, 2001
- [16] GUZMÁN, María G ; GARCÍA, Gissel ; KOURÍ, Gustavo: El dengue y el dengue hemorrágico: prioridades de investigación. (2006)
- [17] JOSÁ© JIMÁ©NEZ, Raquel S.: La capacidad predictiva en los mÁ©todos Box-Jenkins y Holt-winters: una aplicaciÁ©n al sector turístico. (2006)
- [18] KAUTNER, Ingrid ; ROBINSON, Max J. ; KUHNLE, Ursula: Dengue virus infection: epidemiology, pathogenesis, clinical presentation, diagnosis, and prevention. En: *The Journal of pediatrics* 131 (1997), Nr. 4, p. 516–524
- [19] KINGMAN, John Frank C.: *Poisson processes*. Wiley Online Library, 1993
- [20] LEE, Chang H. ; SHIN, Jaemin ; KIM, Junseok: A numerical characteristic method for probability generating functions on stochastic first-order reaction networks. En: *Journal of Mathematical Chemistry* 51 (2013), Nr. 1, p. 316–337
- [21] LEON, Angelica G. *Ecuaciones de Yule-Walker*. 2015
- [22] LINDENBACH, Brett D. ; RICE, CM [u. a.]: Flaviviridae: the viruses and their replication. En: *Fields virology* 1 (2001), p. 991–1041
- [23] LINDENBACH B, Rice C.: Flaviviridae: The Viruses and their Replication. En: *Fields Virology* 1 (2007), p. 1101–1152
- [24] LONGINI JR, Ira M. ; HUDGENS, Michael G.: *Lecture Notes on Stochastic Processes in Biostatistics: Applications to Infectious Diseases*. (2003)
- [25] LÓPEZ-MONTENEGRO, Luis E. ; MUÑOZ-LOAIZA, Aníbal ; OLIVAR-TOST, Gerard ; BETANCOURT-BETHENCOURT, José: Modelo matemático para el control de la transmisión del Dengue. En: *Revista de Salud Pública= Journal of Public Health* 14 (2012), Nr. 3, p. 512
- [26] LOUNÈS, Rachid ; DE ARAZOZA, Héctor: A two-type model for the Cuban national programme on HIV/AIDS. En: *Mathematical Medicine and Biology* 16 (1999), Nr. 2, p. 143–154
- [27] DE MAGALHAES IORIO, Valeria: *EDP: un curso de graduación*. Hozlo, 1999
- [28] MARIA, Gil ; TESIS (Ed.). *Introducción a la Teoría de Perturbaciones*

- [29] MARTINEZ, Ruth A. ; DIAZ, Fredi A. ; VILLAR, Luis A.: Evaluacion de la definicion clinica de dengue sugerida por la Organizacion Mundial de la Salud. En: *Biomedica* 25 (2005), Nr. 3, p. 412–416
- [30] MASSAD, Eduardo ; MA, Stefen ; CHEN, Mark ; STRUCHINER, Cláudio José ; STOLLENWERK, Nico ; AGUIAR, Maíra: Scale-free network of a dengue epidemic. En: *Applied Mathematics and Computation* 195 (2008), Nr. 2, p. 376–381
- [31] MORA, Walter ; REVISTA DIGITAL MATEMÁTICA, Educación e I. (Ed.): *Introducción a los Métodos Numéricos*. 2013
- [32] MUENCH, Hugo: *Catalytic models in epidemiology*. Harvard University Press, 1959
- [33] OJEDA, Luis R.: Análisis numérico básico. En: *Un enfoque algorítmico con el soporte de Matlab, Guayaquil: Escuela Superior Politécnica del Litoral* (2011)
- [34] PHAM, L. *Time Series Analysis with ARIMA-ARCH/GARCH model in R*. 2013
- [35] RIGAU-PÉREZ, José G: The early use of break-bone fever (Quebranta huesos, 1771) and dengue (1801) in Spanish. En: *The American journal of tropical medicine and hygiene* 59 (1998), Nr. 2, p. 272–274
- [36] RINCÓN, Luis: Introducción a los procesos estocásticos. En: *Departamento de Matemáticas, Facultad de Ciencias UNAM* (2012)
- [37] DE RIVERA, Daniel Peñ. S.: *Análisis de series temporales*. Alianza Editorial, 2005
- [38] ROSS, Ted M.: Dengue virus. En: *Clinics in laboratory medicine* 30 (2010), Nr. 1, p. 149–160
- [39] ROSSITER, D.G. *Tutorial: Time series analysis in R*. <http://www.css.cornell.edu/faculty/dgr2/teach/R/Rts.pdf>. 2016
- [40] RUIZ, RJ: *Modelo estocástico de transmisión del dengue en poblaciones estructuradas*, Tesis doctoral, Tecomán, Colima, México, Tesis de Grado, 2004
- [41] SABORÍO, Melissa B. ; VARGA, Wendy M.: Boletín-¿ DENGUE, CHIKUNGUNYA O ZIKA? En: *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD* 6, Nr. 5
- [42] SAMMY MUSUNDI, Fredrick M.: Modeling and Forecasting Kenyan GDP Using Autoregressive Integrated Moving Average (ARIMA) Models. (2016)
- [43] SEVERINI, Thomas A.: *Elements of distribution theory*. Vol. 17. Cambridge University Press, 2005
- [44] SHKEDY, Ziv ; AERTS, Marc ; MOLENBERGHS, Geert ; BEUTELS, Philippe ; DAMME, Pierre V.: Modelling forces of infection by using monotone local polynomials. En:

- Journal of the Royal Statistical Society: Series C (Applied Statistics)* 52 (2003), Nr. 4, p. 469–485
- [45] SHUMWAY, Robert H. ; STOFFER, David S.: *Time series analysis and its applications: with R examples*. Springer Science & Business Media, 2010
- [46] SIVIGILIA. *Vigilancia Rutinaria, Estadísticas*. <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Estadsticas%20SIVIGILA/Forms/public.aspx>. 2017
- [47] SJO, B. *Lectures in Modern Economic Time Series Analysis*. 2011
- [48] THOMAS J, Vaughn D.: *Dengue Epidemiology: Virus Epidemiology Ecology, and Emergence*. (2003)
- [49] TSOKOS, Chris P. ; HINKLEY, Sidney W.: A stochastic bivariate ecology model for competing species. En: *Mathematical Biosciences* 16 (1973), Nr. 3-4, p. 191–208
- [50] WEISSMAN, Ishay: Multivariate extremal processes generated by independent non-identically distributed random variables. En: *Journal of Applied Probability* 12 (1975), Nr. 03, p. 477–487
- [51] ZAMBRANO-MORA, Betzana M.: Estado actual de las vacunas contra el Dengue. Perspectivas. En: *Rev Biomed* 21 (2010), Nr. 3, p. 197–211
- [52] ZUCCHINI, Walter ; NENADIC, Oleg: Time series analysis with R-Part I. En: *Document de cours* (2011)