



MODELACIÓN DE UNA EPIDEMIA TRANSMITIDA POR UN VECTOR.

TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

CON ESPECIALIDAD EN MATEMÁTICAS APLICADAS

P R E S E N T A

NOHEMÍ BÁEZ HERNÁNDEZ

OCTUBRE 2012

GUANAJUATO, GUANAJUATO, MÉXICO.

ASESOR: DR. MARCOS CAPISTRÁN OCAMPO.

“Si la gente no piensa que las matemáticas son simples, es sólo porque no se dan cuenta de lo complicada que es la vida”

John Von Neumann

A mis padres Cupertino e Imelda y a mi hermano Emmanuel.

Agradecimientos

Agradezco al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) y al Centro de Investigación en Matemáticas A. C.(CIMAT), por el apoyo económico recibido durante mis estudios, sin el cual no me habría sido posible concluirlos.

Agradezco a Marcos A. Capistrán Ocampo, mi asesor de tesis, por su acertada guía durante este trabajo, también el reconocimiento a mis profesores: Jesus Adrián Espinola Rocha, Armando Sánchez Nungaray, Francisco Javier Solís Lozano, Raúl Quiroga Barranco, Mónica Moreno Rocha, Francisco Sánchez Sánchez, José Héctor Morales Bárcenas, Silvia Jerez Galiano, Miguel Ángel Moreles Vázquez y Raúl Felipe Parada, por transmitir su conocimiento y estar dispuestos siempre a ayudar en lo que fuera necesario.

A mis padres y hermano por su apoyo incondicional y empuje para realizarme como profesionista al igual que su confianza y amor. Agradezco también a la familia Monasterio Hernández por apoyarme desde el primer día que llegue a Guanajuato y por ser mi segunda familia.

A mis compañeros: Cyndi A. Morales Trigueros, Victor M. Pérez Vera y Francisco Juárez Lucas, por brindarme su amistad, apoyarme académicamente y haber compartido conmigo durante dos años. A Lilia Alanís López, María Luisa Daza Torres, Carlos Yebra Montes y Josafath Otero Jiménez, que a pesar de no ser de mi generación, me brindaron su afecto, cariño y apoyo.

Resumen

En el siguiente trabajo modelamos una epidemia transmitida por un vector (mosquito), enfatizando el caso particular del dengue, ya que se tiene evidencia de que esta enfermedad se comporta de manera contraintuitiva. Nos interesa explicar por qué a bajas tasas de transmisión de la enfermedad, los brotes de dengue no parecen disminuir; también nos interesa investigar si la intensidad de estos brotes dependen linealmente de algunos parámetros en específico, para lo cual procedemos de la siguiente manera:

- Modelamos la epidemia con cinética química estocástica [22] considerando un sistema sin estacionalidad y sin inmigración, en donde la amplificación de la estocasticidad demográfica podría explicar los fenómenos que se ven en los controles de la epidemia.
- Acoplamos un modelo SIR con un modelo SI, bajo la hipótesis de población constante el sistema se reduce a tres ecuaciones diferenciales.
- Desarrollamos la expansión de van Kampen [24] para dicho sistema, con lo cual obtenemos las matrices que forman las ecuaciones de Langevin.
- Mediante una transformada de Fourier de dichas ecuaciones obtenemos una expresión analítica para la densidad espectral de los humanos infec-

tados y también para la de los mosquitos infectados. Lo anterior por el teorema de Wiener-Khinchin, el cual dice que la densidad espectral es la transformada de Fourier de la función de autocovarianza [24].

- Analizamos el comportamiento de la enfermedad con parámetros tomados de la literatura.

De este estudio concluimos que nuestro análisis alcanza a describir lo que ya se había observado en reportes epidemiológicos y de intervención: los brotes de dengue no dependen linealmente de sus parámetros, en contraste con el comportamiento que presentan los brotes de malaria.

Finalmente, otra línea de investigación sería la problemática de encontrar otro tipo de estrategias para controlar la epidemia.

Índice

Dedicatoria	iv
Agradecimientos	v
Resumen	vi
Lista de figuras	x
1 Introducción	1
2 Planteamiento del problema	6
3 Tratamiento del problema	8
3.1 El Modelo SIR	8
3.2 Epidemia Transmitida por un Vector	10
3.3 Número de Reproducción Básico	13
3.4 EL modelo SIR estocástico acoplado con un modelo SI	16
3.5 La Ecuación Maestra y La Expansión de van Kampen	20
4 Resultados y Discusión	28
4.1 Dengue	28
4.1.1 Amplificación Total	35

4.1.2	Amplificación Total dependiente de dos parámetros . . .	39
4.1.3	Posición del máximo de la Densidad Espectral	43
4.2	Malaria	45
4.2.1	Amplificación Total	49
5	Conclusiones	55
6	Apéndice	58
6.1	Apendice A.	58
6.2	Apéndice B.	59
	Bibliografía	63

Índice de figuras

3.1	Epidemia con un vector	10
4.1	Espectro de las fluctuaciones	29
4.2	PSD infectados/Tasa de contacto vector-humano.	30
4.3	PSD infectados/Tasa de contacto humano-vector.	31
4.4	PSD infectados/Proporción entre humanos y vectores.	32
4.5	PSD infectados/Tasa de contacto vector-humano.	33
4.6	PSD infectados/Tasa de contacto humano-vector.	34
4.7	PSD infectados/Proporción entre humanos y vectores.	35
4.8	Beta contra amplificación total.	36
4.9	delta contra amplificación total.	37
4.10	c contra amplificación total.	38
4.11	Amplificación Total/beta-delta	39
4.12	Amplificación Total/delta-c	41
4.13	Amplificación Total/beta-c	42
4.14	Posición del máximo de la PSD.	44
4.15	Tasa de contacto vector-humano.	47
4.16	Tasa de contacto humano-vector.	48
4.17	Proporción entre humanos y vectores.	49

4.18 Amplificación Total/beta-delta	50
4.19 Amplificación Total/delta-c	51
4.20 Amplificación Total/beta-c	52

Capítulo 1

Introducción

La primera epidemia de dengue reconocida ocurrió simultáneamente en Asia, África y Norteamérica en 1780, poco después de la identificación y denominación de la enfermedad en 1779. El dengue se ha propagado específicamente en regiones tropicales y subtropicales alrededor del mundo y hoy en día es una enfermedad que se encuentra en zonas urbanas y semiurbanas.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, ocurren de 50 a 100 millones de infecciones de dengue anualmente, incluyendo 500,000 casos de fiebre de dengue hemorrágico (FDH) y 22,000 muertes, sobre todo entre los niños [12].

El virus del dengue es transmitido al ser humano por los mosquitos del género *Aedes*, los cuales se reproducen principalmente en contenedores de agua que se encuentran dentro de los asentamientos humanos [10]. En las zonas urbanas los mosquitos se reproducen en recipientes artificiales, tales como latas, vasos de plástico, neumáticos usados, botellas rotas, macetas, etc.

Existen dos formas de dengue: la fiebre de dengue, la cual se caracteriza por fiebre repentina sin síntomas respiratorios, acompañada de intensos dolores de cabeza que duran de 3 a 7 días, y la FDH, la cual tiene los mismos síntomas pero

además presenta náuseas, vómito y desmayos debido a la baja presión arterial y puede causar la muerte en 2 o 3 días.

Existen cuatro serotipos distintos de dengue y recuperarse de la infección de alguno de ellos otorga, a la persona, inmunidad a largo plazo contra el serotipo del que se ha infectado, sin embargo, sólo proporciona protección parcial y transitoria a infecciones subsecuentes de los otros tres serotipos. No existe vacuna contra el dengue. Con cuatro serotipos que pueden causar la enfermedad, una vacuna necesitaría ser eficaz contra los cuatro tipos [11].

El virus de dengue es el único en el que la amplificación viral en un hospedero joven se aumenta dramáticamente con la presencia de inmunidad preexistente a los distintos serotipos de dengue. Este fenómeno es llamado aumento dependiente de anticuerpos (ADA) [10] y podría explicar el riesgo de desarrollar la FDH.

La fiebre de dengue hemorrágico ocurre principalmente en infecciones secundarias, debido al costo económico y social de esta enfermedad, muchos países en Asia y Sudamérica iniciaron medidas de salud pública con el propósito de controlar el vector. A pesar de estas medidas, las tasas de incidencia no parecen disminuir y es por esto que la efectividad del control del vector en reducir la transmisión del dengue ha sido cuestionada.

Datos epidemiológicos de Tailandia, específicamente datos de la edad de incidencia de la enfermedad, muestran que las tasas de transmisión del dengue han disminuido desde 1981; sorprendentemente estos decaimientos no están asociados con la disminución en la incidencia de la FDH [10]. A su vez, los estudios a nivel de distrito indican una relación no monótona entre el número básico de reproducción R_0 y la incidencia de la FDH.

Nagao y Koelle [10] formulan un modelo con protección clínica cruzada:

el contagio de un serotipo no experimentado previamente, durante el período de protección cruzada, no resulta en una manifestación clínica de la FDH ni en una infección transmisible; sin embargo, este contagio no da la ganancia de inmunidad hacia el serotipo dado. Este modelo puede reproducir la relación no monótona entre el R_0 y la incidencia de la FDH reportada por los experimentistas. La incidencia de la FDH puede ser controlada efectivamente con una reducción suficientemente grande en el R_0 , número básico de reproducción, pero reducciones moderadas pueden ser contraproducentes [10].

Otros procesos inmunológicos y ecológicos pueden jugar un papel importante en el impulso de la dinámica del dengue. Recientemente se ha argumentando que un incremento en los casos de dengue a tasas de transmisión pequeñas pueden resultar de la “estabilidad endémica”, que es un término que es usado para describir el patrón de niveles bajos de enfermedad a una transmisibilidad mayor y que requiere de dos factores:

- (i) Que la inmunidad dure mucho tiempo y
- (ii) que el riesgo de desarrollar síntomas incremente con la edad de la infección.

La estabilidad endémica actúa para disminuir la incidencia a niveles grandes de transmisión [10], es decir, se presenta una menor cantidad de casos de dengue a tasas de transmisión de la enfermedad grandes.

Existen otros estudios acerca de la relación no monótona entre la incidencia de la FDH y la intensidad de transmisión, por ejemplo con la intensidad de transmisión representada por la abundancia de los vectores [11]. La abundancia de los vectores es cuantificada en regiones altamente infestadas con *Aedes* a través de estudios de lugares donde se reproducen y/o colecciones de mosquitos adultos. Estos estudios miden el número de hogares o contenedores de agua

infestados con la larva a través de índices estandares, tales como el índice House (IH) y el índice Breteau (IB). IH está definido como el porcentaje de todos los hogares en las cuales la larva *Aedes* está presente, mientras el IB representa el número de contenedores infestados en 100 hogares [11].

En Thammapalo et al. [11] el IH se calculó. de estudios realizados en un millón de hogares en Tailandia, entre 2002 y 2004, con lo cual confirmaron la utilidad del IH como un sustituto de la intensidad de transmisión, debido a que el IH está negativamente correlacionado con la edad media de la FDH en la población. También investigaron la relación entre la incidencia de la FDH y el IH, de donde obtuvieron que la incidencia de la FDH aumentó sólo hasta un IH de alrededor de 30%, pero disminuyó después. La reducción del IH del nivel máximo actual a 30% aumentaría la incidencia en más de 40%. Las simulaciones del modelo dado en [11] predicen que la inmunidad cruzada genera una amplia variación en la incidencia de la enfermedad, es por ello que oculta la relación existente entre la incidencia y la intensidad de transmisión.

La relación negativa entre la incidencia de la FDH y la intensidad de transmisión implica que en regiones de transmisión alta, una reducción insuficiente del vector puede incrementar en gran medida la incidencia de la FDH. Dicha relación llegaría a ser obvia sólo si se promediaran los datos obtenidos sobre un periodo más largo de tiempo [11].

El comportamiento que presentan los brotes de la enfermedad del dengue es contraintuitivo. Como vimos por ejemplo, en los trabajos anteriores y en otros reportes epidemiológicos, se tiene evidencia de que la incidencia del dengue no parece disminuir a pesar de tener niveles bajos de transmisión de la enfermedad o un tamaño pequeño de la población de mosquitos, el cual puede atribuirse al éxito de las medidas de control del vector por parte de las instituciones de salud

pública. En cada trabajo se emplean distintas estrategias de modelación para dar una posible explicación.

Nosotros queremos explicar este fenómeno proponiendo un modelo estocástico para una epidemia transmitida por un vector y observar qué ocurre con la amplificación de las fluctuaciones debida a la sensibilidad que presenta el sistema al ruido, esto lo haremos calculando la densidad espectral para los humanos infectados y también para los mosquitos infectados.

Capítulo 2

Planteamiento del problema

Estamos interesados en explicar el fenómeno no monótono que se presenta entre las tasas de transmisión del dengue y la incidencia de la enfermedad, este fenómeno es consistente con reportes epidemiológicos y de intervención.

Se tiene evidencia de que a bajas tasas de transmisión del dengue existe un incremento en la incidencia de la enfermedad [10, 11, 18], y viceversa. Este comportamiento va en contra de la intuición y puede ser explicado de varias formas. En nuestro caso proponemos un modelo matemático en el que le damos principal importancia a la interacción entre la estocasticidad demográfica y la no linealidad que presenta el modelo, donde la estocasticidad demográfica se refiere a la incertidumbre con la cual ocurren los distintos eventos entre humanos y vectores, por ejemplo: muerte, nacimiento, contagio, recuperación, etc.

Acoplamos un modelo SIR con un modelo SI el cual describe la dinámica de una enfermedad transmitida por un vector; en este caso el dengue, en donde el modelo SIR es para los hospederos (humanos) y el modelo SI para los vectores (mosquitos). Haremos un análisis del espectro de las fluctuaciones del sistema, basados en el trabajo de Alonso et al. [8, 9], en donde describen

analíticamente las fluctuaciones producidas por la estocasticidad demográfica en modelos epidémicos y consideran específicamente el modelo susceptible-infectado-recuperado (SIR) para enfermedades infecciosas con inmigración. Del modelo estocástico, derivan una expresión analítica para la densidad espectral (PSD) del número de individuos susceptibles e infectados, describiendo como la variabilidad temporal de estas cantidades se distribuye sobre diferentes frecuencias. Con la ayuda de esta expresión, muestran que:

- Los cambios cualitativos en los ciclos de la enfermedad son consistentes con cambios en la manera en que la dinámica de la enfermedad amplifica la estocasticidad demográfica,
- las enfermedades infantiles caen dentro de una región del espacio de parámetros de fuerte amplificación del ruido, dando lugar a fluctuaciones altamente coherentes y
- que el periodo dominante de las oscilaciones no necesariamente es el mismo que el de las aproximaciones oscilatorias al equilibrio en el sistema determinístico, como se supone comunmente.

Esta teoría es general y puede ser aplicada al estudio de la sensibilidad a la estocasticidad demográfica de otros sistemas ecológicos, por lo que podemos aplicarla a nuestro estudio del comportamiento de una enfermedad transmitida por un vector.

Capítulo 3

Tratamiento del problema

Existen diversas herramientas para formular modelos matemáticos. En este trabajo usaremos cinética química estocástica [22] como un paradigma clásico y bastante general para formular modelos epidemiológicos de primeros principios.

La modelación matemática de epidemias permanece como una herramienta útil para aumentar nuestra comprensión sobre sistemas biológicos y ecológicos.

A continuación describimos el modelo SIR simple [23], el cual se estudia de manera determinista, y describí la dinámica de transmisión de una enfermedad dentro de una población.

3.1 El Modelo SIR

La mayoría de los modelos epidémicos se basan en la división del total de la población en un número pequeño de categorías, cada categoría contiene individuos que son identificados en términos de su estado con respecto a la enfermedad en cuestión.

En el modelo (SIR) existen tres categorías:

- Susceptibles: Individuos que no tienen inmunidad al agente infeccioso y pueden llegar a infectarse si se exponen.
- Infectados: Individuos que están infectados y pueden transmitir la enfermedad por el contacto con los individuos susceptibles.
- Recuperados: Individuos que son inmunes a la enfermedad y por lo tanto no afectan la dinámica de transmisión cuando están en contacto con otras personas.

Es común denotar el número de individuos en cada una de estas categorías como S , I , y R respectivamente. Se supone que el tamaño total de la población es $N = S + I + R$.

Necesitamos un conjunto de ecuaciones que especifiquen cómo el tamaño de las categorías cambia con el tiempo, en particular tendremos una solución para $I(t)$, el número de infectados al tiempo t .

El número de personas en cada categoría debe ser entero, pero si el tamaño de la población N es suficientemente grande podemos tratar a S , I , y R como variables continuas y expresar cómo cambia el modelo en términos de un sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI \tag{3.1}$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I \tag{3.2}$$

Tenemos que la tasa de transmisión es β y la tasa de recuperación es γ (entonces el periodo medio infeccioso es $1/\gamma$), la ecuación para los recuperados no aparece en el sistema debido a que no tiene efecto en la dinámica de S e I .

Basados en estos mismos principios podemos estudiar la dinámica de una enfermedad transmitida por un vector.

3.2 Epidemia Transmitida por un Vector

Las enfermedades transmitidas por un vector son diferentes de las enfermedades que se contagian directamente, debido a que existe transmisión indirecta de los hospederos a los vectores y viceversa. Desde el punto de vista de modelación epidemiológica basada en acción de masas, quizá el modelo más simple y natural es acoplar un modelo SIR para los hospederos y un modelo SI para los vectores. Este modelo está dado esquemáticamente en la siguiente figura:

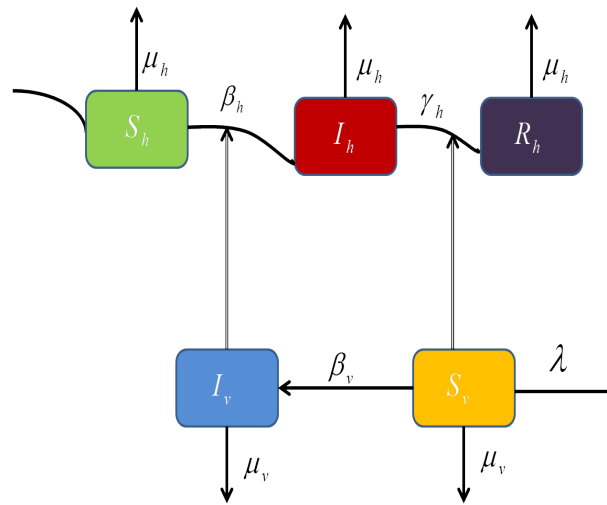


Figura 3.1: Epidemia con un vector

Donde β_h es la tasa de transmisión de la enfermedad de vector a humano, β_v , la tasa de transmisión de la enfermedad de humano a vector, γ_h la tasa de recuperación de los humanos, μ_h y μ_v las tasas de mortalidad de los humanos y vectores respectivamente, por último λ es la tasa de natalidad de los vectores.

Existen estudios acerca de este tipo de enfermedades que se enfocan en problemas tales como: la estabilidad global y el comportamiento oscilatorio.

Desde un punto de vista diferente, Souza [6] estudia la dinámica del modelo bajo la hipótesis de que la escala de tiempo típica para el hospedero y el vector son distintos. De esta manera dos dinámicas asintóticas aparecen: la dinámica rápida del hospedero y la dinámica rápida del vector.

De la figura (3.1) se obtiene el siguiente sistema [6]:

$$S_h'^* = \mu_h^*(N_h^* - S_h^*) - \beta_h^* S_h^* I_v^* \quad (3.3)$$

$$I_h'^* = \beta_h^* S_h^* I_v^* - (\mu_h^* + \gamma^*) I_h^* \quad (3.4)$$

$$R_h'^* = \gamma^* I_h^* - \mu_h^* R_h^* \quad (3.5)$$

$$S_v'^* = \lambda^* - \mu_v^* S_v^* - \beta_v^* S_v^* I_h^* \quad (3.6)$$

$$I_v'^* = \beta_v^* S_v^* I_h^* - \mu_v^* I_v^* \quad (3.7)$$

donde las variables con estrellas indican cantidades dimensionales.

Adimensionalizando el sistema (3.3)-(3.7) con $(S_h^*, I_h^*, R_h^*) = N_h^*(S_h, I_h, R_h)$, $(S_v^*, I_v^*) = \frac{\lambda^*}{\mu_v^*}(S_v, I_v)$, $t^* = (\Delta^*)^{-1}t$, donde Δ^* es una escala de tiempo arbitraria. Se obtiene:

$$S_h' = \mu_h(1 - S_h) - \delta_h S_h I_v$$

$$I_h' = \delta_h S_h I_v - (\mu_h + \gamma) I_h$$

$$R_h' = \gamma I_h - \mu_h R_h$$

$$S_v' = \mu_v(1 - S_v) - \sigma S_v I_h$$

$$I_v' = \sigma S_v I_h - \mu_v I_v$$

con $\delta = \frac{\beta_h \lambda^*}{\mu_v^* \Delta^*}$, $\sigma = \frac{\beta_v N_h^*}{\Delta^*}$, $\gamma = \frac{\gamma^*}{\Delta^*}$, $\mu_h = \frac{\mu_h^*}{\Delta^*}$, $\mu_v = \frac{\mu_v^*}{\Delta^*}$.

Las condiciones iniciales para las fracciones del hospedero suman uno al igual que las del vector, esto se preserva a lo largo del tiempo. Entonces se puede

escribir un modelo simplificado:

$$X' = \mu_h(1 - X) - \delta XZ \quad (3.8)$$

$$Y' = \delta XZ - (\mu_h + \gamma)Y \quad (3.9)$$

$$Z' = \sigma(1 - Z)Y - \mu_v Z \quad (3.10)$$

Para la dinámica rápida del vector, el sistema puede ser aproximado por un modelo *SIR* con tasas de incidencia racional $\frac{\sigma XY}{\sigma Y + \mu_v}$. Para la dinámica rápida del hospedero el sistema puede ser aproximado por un modelo *SI*. Esta aproximación se realiza mediante un análisis formal multiescala asintótico.

Souza [6] analiza la estabilidad del sistema (3.8)-(3.10), el cual tiene dos puntos de equilibrio:

1. Un equilibrio libre de enfermedad: $X^* = 1, Y^* = Z^* = 0$.
2. Un equilibrio endémico:

$$\begin{aligned} X^* &= \frac{(\mu_h + \gamma)\mu_v + \mu_h\sigma}{(\mu_h + \delta)\sigma}, \\ Y^* &= \frac{\mu_h[\delta\sigma - (\mu_h + \gamma)\mu_v]}{(\mu_h + \delta)(\mu_h + \gamma)\sigma}, \\ Z^* &= \frac{\mu_h[\delta\sigma - (\mu_h + \gamma)\mu_v]}{\delta(\mu_h + \gamma)\mu_v + \delta\mu_h\sigma}. \end{aligned}$$

Con estos puntos de equilibrio obtiene el siguiente resultado:

Teorema 3.2.1 *Para $R_0 \leq 1$ el equilibrio libre de enfermedad es globalmente asintóticamente estable, mientras para $R_0 > 1$ el equilibrio endémico es globalmente asintóticamente estable([6], pag. 3).*

Una característica interesante de las dinámicas estudiadas por Souza [6] es que no conducen a ninguna condición sobre el R_0 , es decir, para ambos modelos

reducidos los puntos de equilibrio se preservan por la aproximación asintótica, y la estabilidad global de estos es consistente con la estabilidad global del modelo completo.

3.3 Número de Reproducción Básico

Una de las principales preocupaciones acerca de cualquier enfermedad infecciosa es su capacidad para propagarse dentro de una población. Muchos modelos epidemiológicos tienen un equilibrio libre de enfermedad (ELE) en el cual la población permanece libre de enfermedad, estos modelos tienen un parámetro umbral conocido como el número de reproducción básico, R_0 , tal que si $R_0 < 1$, entonces el ELE es local y asintóticamente estable, y la enfermedad no se propaga dentro de la población, pero si $R_0 > 1$, entonces el ELE es inestable, y la propagación de la enfermedad es siempre posible.

Con el propósito de calcular R_0 para un modelo general de transmisión de una enfermedad, van den Driessche y Watmough [13] consideran una población heterogénea que puede ser agrupada dentro de n categorías homogéneas. Ellos definen además $x = (x_1, \dots, x_n)^t$, con cada $x_i \geq 0$, como el número de individuos en cada categoría. Se ordenan las categorías tal que las primeras m corresponden a los individuos infectados. Esta distinción se determina apartir de la interpretación epidemiológica del modelo. También definen X_s como el conjunto de todos los estados libres de enfermedad, esto es,

$$X_s = \{x \geq 0 \mid x_i = 0, i = 1, \dots, m\}.$$

Para calcular R_0 es importante distinguir nuevas infecciones de todos los otros cambios en la población. Sea $\mathcal{F}_i(x)$ la tasa de aparición de nuevas infec-

ciones en la categoría i , $\mathcal{V}_i^+(x)$ la tasa de transferencia de individuos dentro de la categoría i , que no son por infección, y $\mathcal{V}_i^-(x)$ la tasa de transferencia de individuos fuera de la categoría i . El modelo consiste de condiciones iniciales no negativas junto con el siguiente sistema de ecuaciones:

$$x'_i = f_i(x) = \mathcal{F}_i(x) - \mathcal{V}_i(x), \quad i = 1, \dots, n, \quad (3.11)$$

donde $\mathcal{V}_i = \mathcal{V}_i^-(x) - \mathcal{V}_i^+(x)$ y las funciones satisfacen las suposiciones (1)-(5) descritas a continuación, donde cada función representa una transferencia directa de individuos, los cuales son todos no negativos:

1. Si $x \geq 0$, entonces $\mathcal{F}_i, \mathcal{V}_i^+(x), \mathcal{V}_i^-(x) \geq 0$ para $i = 1, \dots, n$.
2. Si una categoría es vacía, entonces no puede haber transferencia de individuos fuera de la categoría por muerte, infección o cualquier otro medio, es decir, si $x_i = 0$ entonces $\mathcal{V}_i^-(x) = 0$. En particular, si $x \in X_s$ entonces $\mathcal{V}_i^-(x) = 0$ para $i = 1, \dots, m$.
3. $\mathcal{F}_i = 0$ si $i > m$.

Para asegurar que el subespacio libre de enfermedad es invariante, se supone que si la población esta libre de enfermedad permanecerá así, esto es no existe inmigración de infectados.

4. Si $x \in X_s$ entonces $\mathcal{F}_i(x) = 0$ y $\mathcal{V}_i^+ = 0$ para $i = 1, \dots, m$.

van den Driessche y Watmough [13] proponen definir un ELE (x_0) que sea una solución de equilibrio estable del modelo libre de enfermedad restringido a X_s . Linearizando (3.11) se tiene el siguiente sistema: $x' = Df(x_0)(x - x_0)$, donde $Df(x_0)$ es la derivada $[\partial f_i / \partial x_j]$ evaluada en el ELE.

5. Si $\mathcal{F}(x)$ es cero, entonces todos los eigenvalores de $Df(x_0)$ tiene parte real negativa.

Las condiciones enlistadas anteriormente permiten que se pueda hacer una partición de la matriz $Df(x_0)$ como se muestra en el siguiente lemma.

Lema 3.3.1 *Si x_0 es un ELE del sistema y $f_i(x)$ satisface (1)-(5) entonces las derivadas de $D\mathcal{F}(x_0)$ y $D\mathcal{V}(x_0)$ pueden ser escritas como*

$$D\mathcal{F}(x_0) = \begin{pmatrix} F & 0 \\ 0 & 0 \end{pmatrix},$$

$$D\mathcal{V}(x_0) = \begin{pmatrix} V & 0 \\ J_3 & J_4 \end{pmatrix}$$

Donde F y V son las matrices $m \times m$ definidas por $F = [\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(x_0)]$ y $V = [\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(x_0)]$ con $1 \leq i, j \leq m$. Además, F es no negativa, V es una M -matriz no singular y todos los eigenvalores de J_4 tienen parte real positiva ([13], pag. 32).

El número de reproducción básico, R_0 es el número esperado de casos secundarios producidos en una población completamente susceptible, por un individuo infectado. Si $R_0 < 1$, en promedio un individuo infectado produce menos de una nueva infección sobre el curso de su periodo infeccioso, y la infección no puede propagarse. Por otro lado, si $R_0 > 1$, cada individuo infectado produce, en promedio, más de una nueva infección y la enfermedad puede propagarse dentro de la población. Para el caso en que se tiene sólo una clase infectada, R_0 es el producto de la tasa de infección y el periodo medio de infección.

van den Driessche y Watmough [13] consideran $x' = -D\mathcal{V}(x_0)(x - x_0)$, donde $\psi_i(0)$ es el número de infectados inicialmente en la categoría i y $\psi(t) = (\psi_1(t), \dots, \psi_m(t))^t$ es el número de individuos infectados que permanecen en la

categoría infectada después de t unidades de tiempo. La partición de $D\mathcal{V}(x_0)$ implica que $\psi(t)$ satisface $\psi'(t) = -V\psi(t)$, integrando $F\psi(t)$ de cero a infinito da como resultado el número esperado de nuevas infecciones producidas por los individuos infectados inicialmente visto como el vector $FV^{-1}\psi(0)$.

La entrada (i, k) del producto FV^{-1} es el número esperado de nuevas infecciones en la categoría i , producidas por un individuo infectado introducido originalmente en la categoría k . Así, $R_0 = \rho(FV^{-1})$, donde $\rho(A)$ denota el radio espectral de una matriz A .

El siguiente teorema dice que R_0 es un parámetro umbral para la estabilidad del ELE.

Teorema 3.3.1 *Consideramos el modelo de transmisión dado por:*

$$x'_i = f_i(x) = \mathcal{F}(x)_i - \mathcal{V}_i(x), \quad i = 1, \dots, n.$$

con $f(x)$ que satisface (1) – (5). Si x_0 es un ELE del modelo, entonces x_0 es local y asintóticamente estable si $R_0 < 1$, pero inestable si $R_0 > 1$ ([13], pag. 33).

Más tarde obtendremos el valor de R_0 para nuestro modelo utilizando la teoría anterior.

3.4 EL modelo SIR estocástico acoplado con un modelo SI

El enfoque de Souza [6] es determinista y no alcanza a describir la problemática planteada que queremos abordar, por lo que tenemos que ir un orden más allá, entonces planteamos un modelo $SIR - SI$ estocástico.

Para obtener una versión estocástica del modelo SIR acoplado con un modelo SI dividimos la población de los hospederos en tres categorías:

- Los susceptibles (S): Aquellos que son susceptibles a la enfermedad, pero que aún no están infectados al tiempo t .
- Los infectados (I): Aquellos que están infectados de la enfermedad, y pueden propagarla a través del contacto con los vectores susceptibles.
- Los recuperados (R): Aquellos que se han recuperado de la infección y no pueden propagarla, los recuperados tienen inmunidad permanente.

También dividimos la población de los vectores en dos categorías:

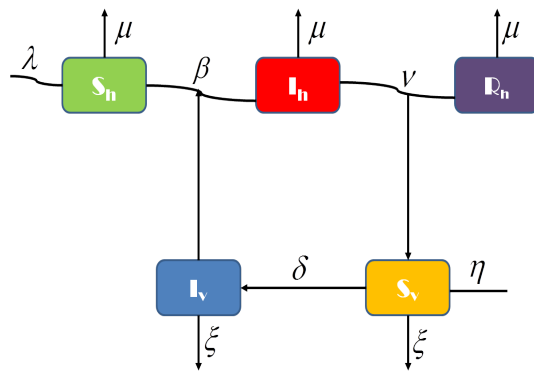
- Los susceptibles(U): Aquellos que pueden contraer la enfermedad de un hospedero infectado, pero no están infectados al tiempo t .
- Los infectados(V): Aquellos que poseen la enfermedad, y pueden propagarla a través del contacto con los hospederos susceptibles en un tiempo dado.

Suponemos que el tamaño de la población de los hospederos es N y el tamaño de la población de los vectores es M , donde se cumple $M = cN$, con c una constante. Bajo la hipótesis de población constante reducimos el sistema a tres ecuaciones, donde se cumple que $R = N - I - S$ y $U = M - V$. Así, una realización del modelo consistirá de x_1 individuos del tipo S , x_2 del tipo I y x_3 del tipo V .

A continuación enlistamos los posibles tipos de procesos que pueden llevarse a cabo dentro del sistema e introducimos tasas constantes para cada proceso:

1. Infección de un hospedero. Un vector infectado puede tener contacto con un hospedero susceptible dando lugar a un hospedero infectado. Suponemos que la infección ocurre con una tasa β . Este mecanismo pueden ser expresado como: $SV \xrightarrow{\beta} I$
2. Nacimiento/muerte(hospedero). Este es un efecto demográfico, suponemos que los tres tipos de hospederos tienen las misma tasa de muerte y nacimiento. $I \xrightarrow{\mu} S$ y $R \xrightarrow{\mu} S$
3. Recuperación. Suponemos que la tasa de recuperación de la clase infectada es ν . $I \xrightarrow{\nu} R$
4. Infección de un vector. Un hospedero infectado puede tener contacto con un vector susceptible dando lugar a un vector infectado, con una tasa δ . $UI \xrightarrow{\delta} V$
5. Nacimiento/muerte(vectores). Este es un efecto demográfico, suponemos que los dos tipos de vectores tienen la misma tasa de muerte y nacimiento. $V \xrightarrow{\xi} U$

Los procesos anteriores se expresan esquemáticamente en la siguiente figura:



La dinámica de la enfermedad se establece realizando un número grande de eventos y se les permite interactuar a través de uno de los procesos definidos anteriormente. Esto implica que las probabilidades de que estos procesos tomen lugar sólo dependen de la probabilidad de elegir los componentes, y de las tasas en las que estos procesos toman lugar. Por ejemplo, la probabilidad de que un hospedero susceptible surga al tiempo dt es $\mu x_1 dt$, suponiendo que dt es tan pequeño que sólo un evento puede ocurrir durante este intervalo de tiempo. Entonces el estado del sistema está definido por los tres enteros (x_1, x_2, x_3) .

Definimos las funciones de propensidad, α_n , $n = 1, \dots, 6$, que representan las distintas reacciones que pueden ocurrir en el sistema por lo que dependen de las tasas que las definen y de las poblaciones involucradas en la reacción correspondiente, también definimos los vectores estequiométricos, \bar{v}_n , para $n = 1, \dots, 6$, los cuales describen los cambios en las tres poblaciones que corresponden a las cinco reacciones que pueden ocurrir en el sistema para el estado $\bar{x} = (x_1, x_2, x_3)$.

Infeccion (H)	$\alpha_1 = \beta x_1 \frac{x_3}{M}$	$\bar{v}_1 = (-1, +1, 0)$
Nacimiento/muerte(H)	$\alpha_2 = \mu x_2$	$\bar{v}_2 = (+1, -1, 0)$
Nacimiento/muerte(H)	$\alpha_3 = \mu(N - x_1 - x_2)$	$\bar{v}_3 = (+1, 0, 0)$
Recuperacion	$\alpha_4 = \nu x_2$	$\bar{v}_4 = (0, -1, 0)$
Infeccion (V)	$\alpha_5 = \frac{\delta}{N}(M - x_3)x_2$	$\bar{v}_5 = (0, 0, +1)$
Nacimiento/muerte(V)	$\alpha_6 = \xi x_3$	$\bar{v}_6 = (0, 0, -1)$

Las funciones de propensidad sólo dependen del estado del sistema cuando el proceso comienza, y no de estados previos; este es un proceso de Markov.

3.5 La Ecuación Maestra y La Expansión de van Kampen

La ecuación maestra tiene la forma

$$P'_{\bar{x}}(t) = \sum_{i=1}^n \alpha_i(\bar{x} - \bar{v}_i) P_{\bar{x}-\bar{v}_i}(t) - \sum_{i=1}^n \alpha_i(\bar{x}) P_{\bar{x}}(t),$$

su solución, $P_{\bar{x}}(t)$, es la distribución de probabilidad conjunta de las poblaciones, de las distintas categorías de individuos que existen. Cabe señalar que esta ecuación comprende un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias que tiene como incógnita a $P_{\bar{x}}(t)$.

La expansión de van Kampen [24] es una aproximación racional basada en una expansión en serie de potencias que da lugar a las ecuaciones macroscópicas y a las ecuaciones de las fluctuaciones para la ecuación maestra.

Suponemos que las fluctuaciones son del orden de $\Omega^{1/2}$ en una colección de Ω entidades. Como resultado, su efecto sobre las propiedades macroscópicas es del orden de $\Omega^{-1/2}$ [24]. En el sistema que consideramos esperamos que la probabilidad conjunta $P_{\bar{x}}(t)$, tenga un máximo alrededor del valor macroscópico, $\bar{x} = \Omega\Phi(t)$, con un ancho del orden de $\Omega^{1/2}$, donde $\Phi(t)$ es un vector cuyos elementos son las medias de las tres clases de individuos $\phi(t), \theta(t), \gamma(t)$, hospederos susceptibles e infectados y vectores infectados, respectivamente. Para aprovechar las características del sistema, se define un nuevo vector aleatorio $Y(t)$ como sigue:

$$\begin{aligned} X_1(t) &= \Omega\phi(t) + \Omega^{1/2}Y_1(t) \\ X_2(t) &= \Omega\theta(t) + \Omega^{1/2}Y_2(t) \\ X_3(t) &= \Omega\gamma(t) + \Omega^{1/2}Y_3(t). \end{aligned}$$

Las realizaciones de estas variables aleatorias están dadas, respectivamente, por:

$$x_1(t) = \Omega\phi(t) + \Omega^{1/2}y_1(t) \quad (3.12)$$

$$x_2(t) = \Omega\theta(t) + \Omega^{1/2}y_2(t) \quad (3.13)$$

$$x_3(t) = \Omega\gamma(t) + \Omega^{1/2}y_2(t). \quad (3.14)$$

Por lo tanto, la probabilidad conjunta de x_1 , x_2 y x_3 , i.e., $P_{\bar{x}}(t)$, se transforma en la de y_1 , y_2 y y_3 , i.e., $\Psi_{\bar{y}}(t)$. Después, el nuevo vector aleatorio Y , la nueva distribución de probabilidad conjunta $\Psi_{\bar{y}}(t)$, y el operador D , se sustituyen dentro de la ecuación maestra, las expresiones completas se encuentran en el Apéndice A.

En la ecuación maestra, el estado o variable dependiente de interés, es la distribución de probabilidad conjunta de la población $P_{\bar{x}}(t)$, entonces las realizaciones de las variables aleatorias al tiempo t , x_1 , x_2 y x_3 , en el estado de referencia, son invariantes con respecto al tiempo. Por lo tanto, las derivadas de las ecuaciones (3.12)-(3.14) son (respectivamente):

$$\begin{aligned} \frac{dy_1}{dt} &= -\Omega^{1/2} \frac{d\phi}{dt} \\ \frac{dy_2}{dt} &= -\Omega^{1/2} \frac{d\theta}{dt} \\ \frac{dy_3}{dt} &= -\Omega^{1/2} \frac{d\gamma}{dt}. \end{aligned}$$

Por lo tanto, podemos reescribir la ecuación maestra de la siguiente manera:

$$\begin{aligned} \frac{dP_{\bar{x}}(t)}{dt} &= \frac{d\Psi_{\bar{y}}(t)}{dt} \\ &= \frac{\partial\Psi}{\partial t} + \frac{\partial\Psi}{\partial y_1} \frac{dy_1}{dt} + \frac{\partial\Psi}{\partial y_2} \frac{dy_2}{dt} + \frac{\partial\Psi}{\partial y_3} \frac{dy_3}{dt} \\ &= \frac{\partial\Psi}{\partial t} - \Omega^{1/2} \frac{\partial\Psi}{\partial y_1} \frac{d\phi}{dt} - \Omega^{1/2} \frac{\partial\Psi}{\partial y_2} \frac{d\theta}{dt} - \Omega^{1/2} \frac{\partial\Psi}{\partial y_3} \frac{d\gamma}{dt}. \end{aligned}$$

El operador D puede ser expandido en serie de Taylor como:

$$D_{x_1} = 1 + \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} + \dots \quad (3.15)$$

$$D_{x_1}^{-1} = 1 - \Omega^{-1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} + \dots \quad (3.16)$$

y de manera similar para x_2 y x_3 . Sustituyendo las ecuaciones (3.12)-(3.14) y (3.15)-(3.16) en la ecuación maestra y colectando los términos de orden $\Omega^{1/2}$ de la expresión, tenemos:

$$-\Omega^{1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_1} \frac{d\phi}{dt} - \Omega^{1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_2} \frac{d\theta}{dt} - \Omega^{1/2} \frac{\partial \Psi}{\partial y_3} \frac{d\gamma}{dt} = \Omega^{1/2} (\mu\phi - \mu + \beta\phi \frac{\gamma}{c}) \frac{\partial \Psi}{\partial y_1} + \Omega^{1/2} (-\beta\phi \frac{\gamma}{c} + \nu\theta + \mu\theta) \frac{\partial \Psi}{\partial y_2} + \Omega^{1/2} (\xi\gamma - c\delta\theta + \delta\gamma\theta) \frac{\partial \Psi}{\partial y_3}.$$

Esta ecuación se reduce a las siguientes expresiones:

$$\frac{d\phi}{dt} = \mu - \mu\phi - \frac{\beta}{c} \phi\gamma \quad (3.17)$$

$$\frac{d\theta}{dt} = \frac{\beta}{c} \phi\gamma - (\nu + \mu)\theta \quad (3.18)$$

$$\frac{d\gamma}{dt} = c\delta\theta - \delta\gamma\theta - \xi\gamma. \quad (3.19)$$

Este es el sistema macroscópico, donde ϕ denota a los hospederos susceptibles, θ a los hospederos infectados y γ a los vectores infectados. Tenemos que nuestro sistema toma en cuenta la proporción entre las poblaciones de hospederos y vectores, por lo que sólo difiere del sistema de Souza [6]:

$$X' = \mu_h(1 - X) - \delta XZ$$

$$Y' = \delta XZ - (\mu_h + \gamma)Y$$

$$Z' = \sigma(1 - Z)Y - \mu_v Z,$$

en la constante c , la cual divide a las tasas de contacto.

El sistema (3.17)-(3.19) tiene un $ELE = (1, 0, 0)$, y un equilibrio endémico

(EE) dado por:

$$\begin{aligned}\gamma^* &= \frac{\mu c[\beta\delta - \xi(\nu + \mu)]}{\beta\mu\delta + \xi(\nu + \mu)\beta} \\ \phi^* &= \frac{\mu\delta + \xi(\nu + \mu)}{\delta(\mu + \beta)} \\ \theta^* &= \frac{\mu[\beta\delta - \xi(\nu + \mu)]}{(\mu + \nu)(\mu + \beta)\delta}.\end{aligned}$$

Utilizando la teoría de van den Driessche y Watmough [13], calculamos para nuestro sistema:

$$F = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta\phi}{c} \\ c\delta & 0 \end{pmatrix} \text{ y } V = \begin{pmatrix} \nu + \mu & 0 \\ c\gamma & \delta\theta + \xi \end{pmatrix},$$

de donde obtenemos $R_0 = \sqrt{\frac{\beta\delta}{\xi(\nu + \mu)}}$. Observamos que R_0 no depende de la constante de proporción del tamaño de la población c , sino únicamente depende de las tasas de los hospederos y los vectores. Tenemos para el modelo SIR un $R_{0_h} = \frac{\beta}{\nu + \mu}$ y para el modelo SI un $R_{0_v} = \frac{\delta}{\xi}$. El R_0 así obtenido es la media geométrica de ambos modelos, por lo que estará siempre entre ambas cantidades.

La teoría de van den Driessche y Watmough [13] sólo describe como afecta el parámetro umbral R_0 a la estabilidad del ELE, lo cual no ayuda a explicar los fenómenos reportados que presenta la incidencia de la enfermedad del dengue.

Con ayuda de la expansión de van Kampen [24] podemos tomar en cuenta más órdenes, nos enfocamos en un orden mayor y así, colectando términos de orden Ω^0 obtenemos las entradas de las matrices que forman la ecuación de Fokker-Planck:

$$\dot{\Psi} = - \sum_{i,j} A_{ij} \frac{\partial}{\partial y_i} (y_j \Psi) + \frac{1}{2} \sum_{i,j} B_{ij} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial y_i \partial y_j},$$

las cuales son:

$$a_{11} = -\mu - \frac{\beta}{c}\gamma, \quad a_{12} = 0, \quad a_{13} = -\frac{\beta}{c}\phi$$

$$a_{21} = \frac{\beta}{c}\gamma, \quad a_{22} = -\mu - \nu, \quad a_{23} = \frac{\beta}{c}\phi$$

$$a_{31} = 0, \quad a_{32} = -\delta\gamma + c\delta, \quad a_{33} = -\xi - \delta\theta$$

y

$$B_{11} = \mu + \frac{\beta}{c}\phi\gamma - \mu\phi, \quad B_{12} = -2(\mu\theta + \frac{\beta}{c}\phi\gamma), \quad B_{13} = 0$$

$$B_{21} = -2(\mu\theta + \frac{\beta}{c}\phi\gamma), \quad B_{22} = (\nu + \mu)\theta + \frac{\beta}{c}\phi\gamma, \quad B_{23} = 0$$

$$B_{31} = 0, \quad B_{32} = 0, \quad B_{33} = c\delta\theta - \delta\gamma\theta + \xi\gamma.$$

Para describir las fluctuaciones estocásticas del sistema hemos considerado términos de orden mayor en la expansión. Con las matrices A_{ij} y B_{ij} escribimos las ecuaciones de Langevin:

$$\frac{dx(t)}{dt} = a_{11}x(t) + a_{12}y(t) + a_{13}z(t) + \eta_1(t) \quad (3.20)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = a_{21}x(t) + a_{22}y(t) + a_{23}z(t) + \eta_2(t) \quad (3.21)$$

$$\frac{dz(t)}{dt} = a_{31}x(t) + a_{32}y(t) + a_{33}z(t) + \eta_3(t), \quad (3.22)$$

que describen la evolución temporal de las fluctuaciones normalizadas alrededor del equilibrio al igual que el comportamiento estocástico del modelo, para un N grande pero finito.

Las variables $x(t)$, $y(t)$ y $z(t)$ son correcciones estocásticas al comportamiento determinista de las poblaciones hospederos susceptibles e infectados y vectores infectados, respectivamente, y las $\eta_i(t)$, $i = 1, 2, 3$, son ruidos blancos Gaussianos con media zero y una función de correlación, la cual está definida en términos de una matriz de ruido de covarianza B_{ij} . Las constantes a_{ij} que aparecen en dichas ecuaciones, son los mismos coeficientes encontrados del análisis de estabilidad lineal alrededor del punto fijo no trivial del modelo macroscópico.

La matriz B_{ij} es responsable de generar las oscilaciones a gran escala y es independiente de la frecuencia ω .

Estamos interesados en los ciclos que presenta la dinámica de la enfermedad, en nuestro caso el dengue. Es natural trabajar en términos de $\tilde{x}(\omega)$, $\tilde{y}(\omega)$ y $\tilde{z}(\omega)$ los cuales son transformadas de Fourier de $x(t)$, $y(t)$ y $z(t)$, respectivamente. Lo anterior nos permite calcular el espectro de las fluctuaciones alrededor de los valores medios para los hospederos susceptibles e infectados y vectores infectados.

Tomando la transformada de Fourier de (3.20)-(3.22) tenemos

$$(i\omega - a_{11})\tilde{x} - a_{12}\tilde{y} - a_{13}\tilde{z} = \tilde{\eta}_1 \quad (3.23)$$

$$-a_{21}\tilde{x} + (i\omega - a_{22})\tilde{y} - a_{23}\tilde{z} = \tilde{\eta}_2 \quad (3.24)$$

$$-a_{31}\tilde{x} - a_{32}\tilde{y} + (i\omega - a_{33})\tilde{z} = \tilde{\eta}_3, \quad (3.25)$$

donde se cumple que

$$\langle \tilde{\eta}_i(\omega)\tilde{\eta}_j(\omega') \rangle = B_{ij}(2\pi)\delta(\omega - \omega').$$

Resolviendo las ecuaciones (3.23)-(3.25) obtenemos $\tilde{x}(\omega)$, $\tilde{y}(\omega)$ y $\tilde{z}(\omega)$, las expresiones completas están dadas en el Apéndice B.

Promediando el cuadrado del módulo de \tilde{x} , \tilde{y} y \tilde{z} obtenemos la densidad espectral (PSD):

$$\begin{aligned} P_S(\omega) &= \langle |\tilde{x}(\omega)|^2 \rangle = \frac{\alpha_S}{|De(\omega)|^2} \\ P_I(\omega) &= \langle |\tilde{y}(\omega)|^2 \rangle = \frac{\alpha_I}{|De(\omega)|^2} \\ P_V(\omega) &= \langle |\tilde{z}(\omega)|^2 \rangle = \frac{\alpha_V}{|De(\omega)|^2}. \end{aligned}$$

Las expresiones completas de estas ecuaciones también están dadas en el Apéndice B, con α_S , α_I , α_V y De , evaluadas en el punto endémico, como con-

secuencia, estos valores dependen de las tasas de los hospederos y los vectores, y de la constante de proporción del tamaño de la población.

El cálculo formal anterior es erróneo ya que no podemos tomar la transformada de Fourier a los ruidos blancos Gaussianos η_i , $i = 1, 2, 3$, ya que no son funciones integrables.

Otro enfoque para obtener una expresión analítica de la densidad espectral es el de Rozhnova et al. [20]. En su trabajo realizan una investigación analítica de las oscilaciones estocásticas en un modelo SIR de propagación de una enfermedad sobre un red de n ciudades.

Al igual que Alonso, llevan a cabo la expansión de van Kampen para reducir la ecuación maestra al conjunto de ecuaciones deterministas junto con un conjunto de ecuaciones diferenciales estocásticas para las desviaciones del resultado determinista.

Para entender las naturaleza de las fluctuaciones necesitamos la transformada de Fourier para entonces elegir las frecuencias dominantes.

El analisis de Rozhnova lleva a la siguiente expresión, en el caso de n poblaciones. Para nuestro caso tomamos $\tilde{z} = x, y, z$ y $n=3$:

$$\sum_{K=1}^{2n} (-i\omega\delta_{JK} - A_{JK})\tilde{z}_K(\omega) = \tilde{\eta}_J(\omega), \quad J = 1, \dots, 2n, \quad (3.26)$$

donde \tilde{f} denota la transformada de Fourier de la función f . Definiendo la matriz:

$$\Phi_{JK}(\omega) = -i\omega\delta_{JK} - A_{JK}, \quad (3.27)$$

la solución a la ecuación (3.26) es

$$\tilde{z}_J(\omega) = \sum_{K=1}^{2n} \Phi_{JK}^{-1}(\omega)\tilde{\eta}_K(\omega).$$

La densidad espectral para las fluctuaciones variando el índice J está definida por

$$P_J(\omega) \equiv \langle |\tilde{z}_J(\omega)|^2 \rangle = \sum_{K=1}^{2n} \sum_{L=1}^{2n} \Phi_{JK}^{-1}(\omega) B_{KL} (\Phi^H)^{-1}_{LJ}(\omega).$$

donde H denota la transpuesta conjugada de la matriz correspondiente. Entonces $\Phi = -i\omega I - A$, donde I es la matrix unidad $2n \times 2n$, y A y B son independientes de ω , la estructura de $P_J(\omega)$ es la de un polinomio de grado $4n - 2$ dividido por otro polinomio de grado $4n$. A y B son las matrices que forman la ecuación de Fokker-Planck.

En nuestro trabajo tomamos en cuenta este enfoque y obtuvimos los mismos resultados para la PSD de humanos infectados y mosquitos infectados, es decir, obtuvimos la misma expresión analítica realizando tanto el procedimiento hecho por Rozhnova como el descrito por Alonso.

La PSD muestra cómo la dinámica de la enfermedad amplifica la estocasticidad, lo cual evidentemente repercute en los cambios cualitativos de los ciclos de la enfermedad. La PSD también sirve para estudiar la sensibilidad del sistema a la estocasticidad demográfica y da una representación completa de cómo la varianza de las fluctuaciones se distribuye entre diferentes frecuencias [8].

Capítulo 4

Resultados y Discusión

4.1 Dengue

Obtuvimos una expresión analítica para la densidad espectral de los hospederos susceptibles e infectados y vectores infectados, con la cual podemos analizar el papel que juegan las tasas de los hospederos y los vectores, en la dinámica de la epidemia. La PSD es una herramienta con la que podemos explicar el fenómeno no monótono entre las tasas de transmisión y la incidencia de la enfermedad.

La densidad espectral que obtuvimos nos permite examinar cómo la amplificación del ruido varía con cambios en las tasas de transmisión (β) o (δ), y también en la c , la cual es la constante de proporción del tamaño de la población.

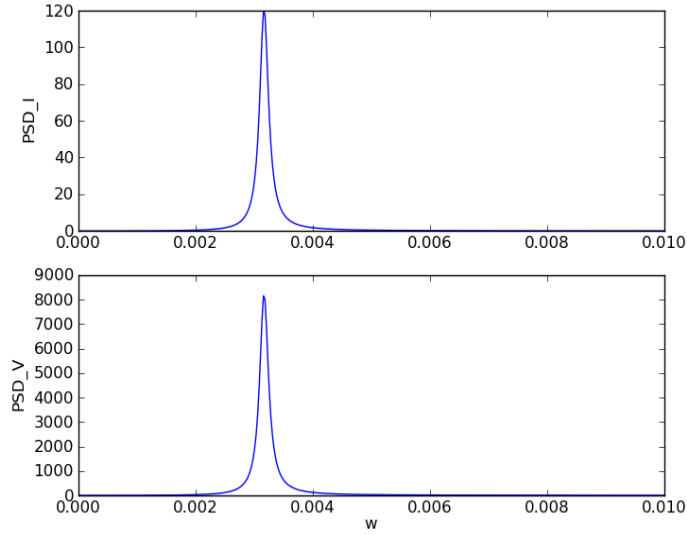


Figura 4.1: Espectro de las fluctuaciones

La figura (4.1) muestra el espectro de las fluctuaciones del sistema, para los humanos infectados en la gráfica superior, y para los mosquitos infectados en la gráfica inferior, para los siguientes valores de los parámetros $\beta = 0.375$, $\delta = 0.375$, $\xi = 1/11$, $\nu = 1/3$, $\mu = 1/71 * 365$, $c = 2$ tomados de la literatura [12], los cuales están escalados en días. Nos interesa la frecuencia, $\omega \in [0, 1]$, sin embargo, el intervalo fue reducido para apreciar mejor la posición del máximo. Esta gráfica se puede considerar como la firma de la epidemia de dengue.

A continuación, graficamos la densidad espectral, para β entre 0.1 y 0.4, de las poblaciones de humanos infectados, PSD_I , y vectores infectados, PSD_V , con los parámetros restantes $\delta = 0.375$, $\xi = 1/11$, $\nu = 1/3$, $\mu = 1/71 * 365$, $c = 2$, los cuales están escalados en días, hicimos una malla de 80×80 donde el color azul representa las cantidades cercanas al cero y el color rojo representa las cantidades más grandes.

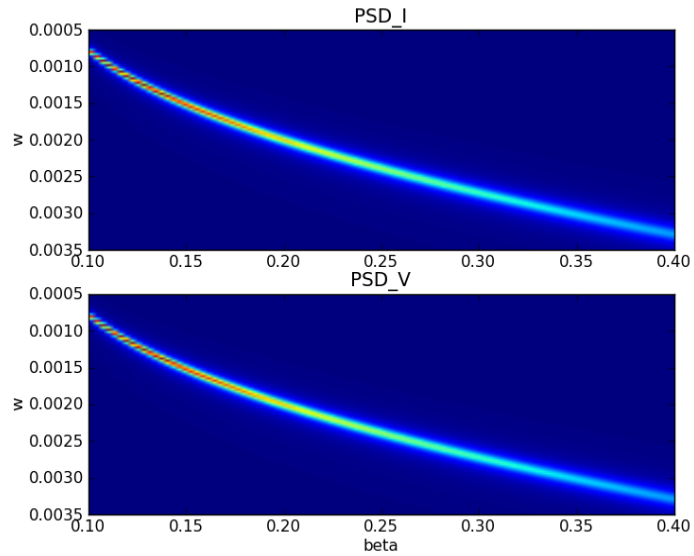


Figura 4.2: PSD infectados/Tasa de contacto vector-humano.

Observamos que con una tasa de transmisión (β) pequeña, la PSD aumenta para ambas poblaciones, es decir, a pesar de una tasa pequeña de transmisión de la enfermedad a los humanos, la incidencia de dengue no disminuye. Lo cual concuerda con los reportes en la literatura.

Ahora graficamos la densidad espectral para δ entre 0.1 y 0.4 con los mismos valores de los parámetros restantes.

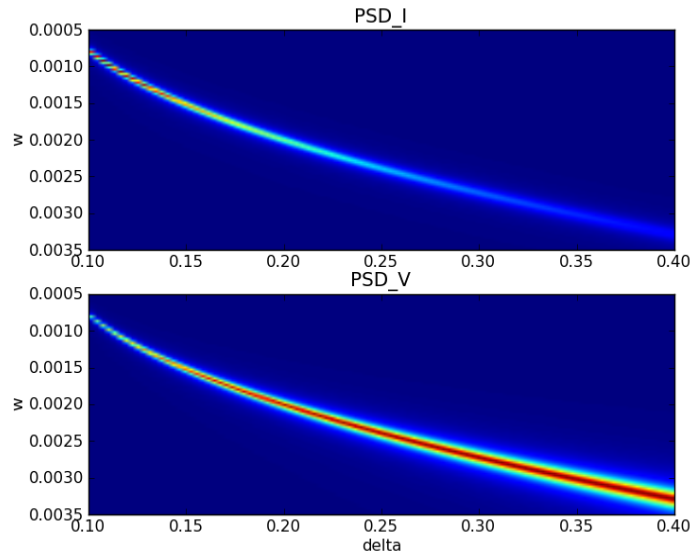


Figura 4.3: PSD infectados/Tasa de contacto humano-vector.

Notamos que con una tasa de transmisión (δ) pequeña, la PSD aumenta en los humanos infectados, es decir, la incidencia de dengue aumenta a pesar de que la transmisión de la enfermedad a los mosquitos disminuye. En contraste con los humanos infectados, para los mosquitos, la PSD aumenta conforme δ crece, luego, a una mayor transmisión de la enfermedad a los mosquitos habrá más mosquitos infectados, es decir, existe una correlación positiva entre δ y el número de mosquitos infectados.

Por último, graficamos la densidad espectral para c entre 0.1 y 2 con los mismos valores de los parámetros restantes.

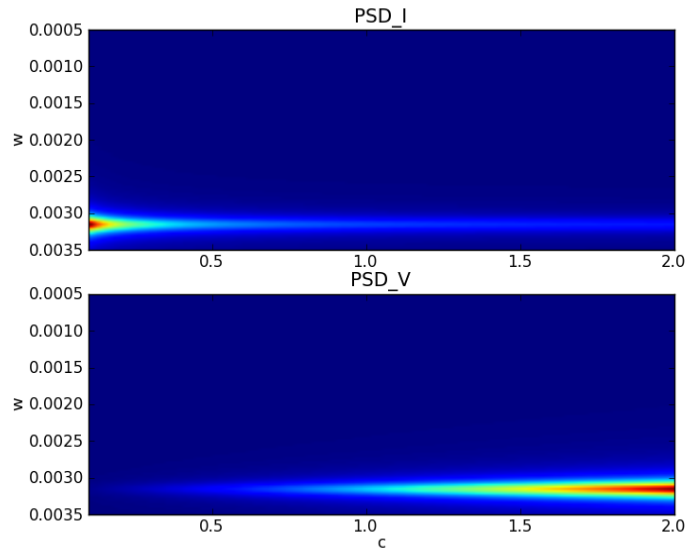


Figura 4.4: PSD infectados/Proporción entre humanos y vectores.

Observamos que cuando la población de mosquitos disminuye, la PSD de los humanos infectados aumenta. Esto nos hace pensar que a pesar de que los controles para disminuir la población de mosquitos tengan éxito, la incidencia de dengue aumentará. También observamos que cuando la población de mosquitos aumenta, la PSD de los mosquitos infectados aumenta. Entre más mosquitos haya, más mosquitos infectados habrá.

Variamos los parámetros β , δ y c ya que son los que definen el estado de la enfermedad en cuestión, dichos parámetros controlan la propagación de la infección entre las dos poblaciones. Observamos que al variar cada uno de ellos, en un intervalo que comprende a los valores que se tienen en la literatura, ocurren diferentes comportamientos de la enfermedad, esto debido a la amplificación del ruido. Nos enfocamos en los infectados tanto humanos como vectores puesto que son las poblaciones que nos interesa conocer cuando ocurre una epidemia.

Realizamos otras figuras con diferentes valores de los parámetros para la enfermedad del dengue, con el fin de comprobar nuestros resultados, ya que se puede pensar que las tasas de transmisión entre humano-vector (δ) y vector-humano (β), no necesariamente tienen que ser iguales, ya que la dinámica del mosquito es más rápida que la del humano.

A continuación graficamos la densidad espectral, para β entre 0.0 y 0.5, de las poblaciones de humanos infectados, PSD_I , y vectores infectados, PSD_V , con los parámetros restantes $\delta = 0.73$, $\xi = 1/15$, $\nu = 0.33$, $\mu = 1/60 * 365$, $c = 2.0$ [26], recordemos que el color azul representa las cantidades cercanas al cero y el color rojo representa las cantidades más grandes.

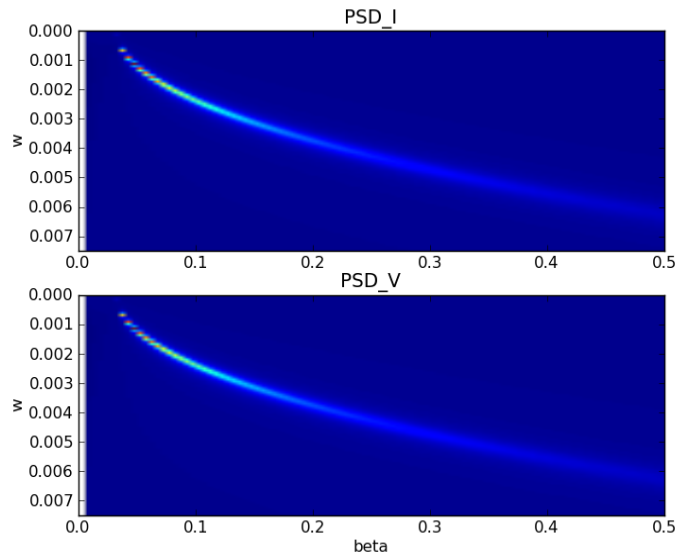


Figura 4.5: PSD infectados/Tasa de contacto vector-humano.

Nuevamente observamos que con una tasa de transmisión (β) pequeña, la PSD aumenta para ambas poblaciones, es decir, a pesar de que se presenta una tasa pequeña de transmisión de la enfermedad de los mosquitos a humanos, la

incidencia de dengue no disminuye.

Ahora graficamos la densidad espectral para δ entre 0.0 y 0.73 con los mismos valores de los parámetros restantes.

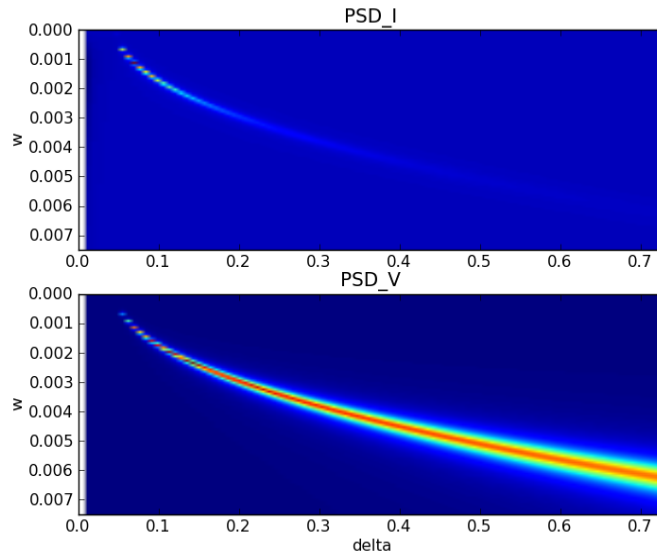


Figura 4.6: PSD infectados/Tasa de contacto humano-vector.

Seguimos observando la relación negativa que hay entre el valor de δ y la cantidad de humanos infectados. Para la cantidad de mosquitos infectados se tiene una relación positiva con el parámetro δ . También resulta que a una menor tasa de transmisión de la enfermedad de humano a vector se tiene una mayor cantidad de humanos infectados.

Por último, graficamos la densidad espectral para c entre 0.1 y 2.0 con los mismos valores de los parámetros restantes.

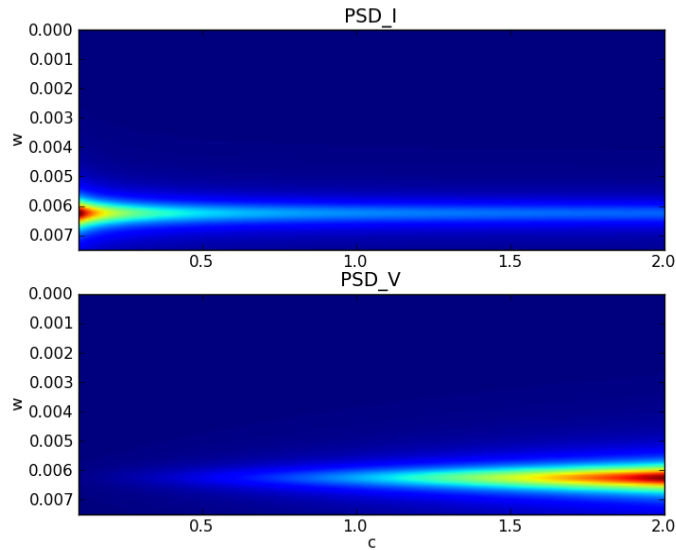


Figura 4.7: PSD infectados/Proporción entre humanos y vectores.

Tenemos que a una cantidad menor de población de mosquitos, la cantidad de humanos infectados aumenta. Exhibimos la relación negativa existente entre el valor de c y la cantidad de humanos infectados. Para la población de vectores infectados se sigue guardando una relación positiva con la constante de proporción del tamaño de la población.

Probamos que nuestro modelo alcanza a describir el comportamiento que se tiene evidenciado para la enfermedad del dengue y es robusto para varios valores de los parámetros que definen la enfermedad.

4.1.1 Amplificación Total

Otro de nuestros resultados es el cálculo de la densidad espectral total, la cual se obtiene integrando la PSD sobre todas las frecuencias:

$$\int_{-\infty}^{\infty} P_I(\omega) d\omega = \int_{-\infty}^{\infty} \langle |\tilde{y}(\omega)|^2 \rangle d\omega = \int_{-\infty}^{\infty} \frac{\alpha_I}{|De(\omega)|^2} d\omega$$

La amplificación total sólo depende de los parámetros del modelo y cuantifica la sensibilidad intrínseca del modelo a las fluctuaciones, es decir, la capacidad del modelo para amplificar y producir fluctuaciones sostenidas producidas por la estocasticidad demográfica [8].

Hicimos el cálculo correspondiente de manera numérica para obtener la amplificación total de la PSD, tanto de humanos infectados como de mosquitos infetados con valores para los parámetros: $\beta = 0.375$, $\delta = 0.375$, $\xi = 1/11$, $\nu = 1/3$, $\mu = 1/71 * 365$, $c = 2.0$. A continuación mostramos los resultados obtenidos:

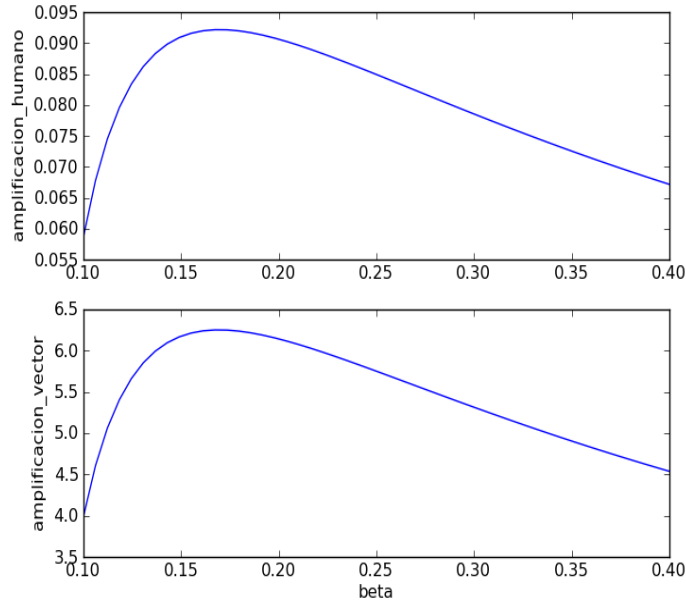


Figura 4.8: Beta contra amplificación total.

Tenemos en la parte superior de la gráfica la amplificación total de la PSD para los humanos infectados y en la parte inferior la amplificación total de la PSD para los mosquitos infectados, observamos que la amplificación total guarda la relación negativa, que ya se había exhibido anteriormente, con el parámetro β para ambas poblaciones, a menor tasa de transmisión de la enfermedad de vector a humano la amplificación total aumenta para los humanos infectados y para los vectores infectados. El modelo presenta más sensibilidad a la estocasticidad con valores pequeños del parámetro (β).

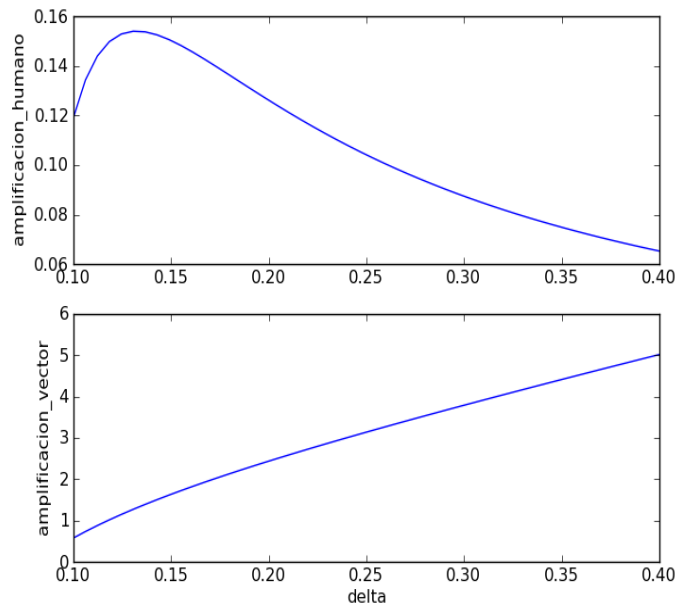


Figura 4.9: delta contra amplificación total.

En la figura anterior graficamos delta contra la amplificación total y tenemos que la amplificación total de la PSD para los humanos infectados crece conforme δ disminuye, la relación negativa que se presentaba sigue apareciendo

y la amplificación total de la PSD para los mosquitos infectados crece conforme δ crece.

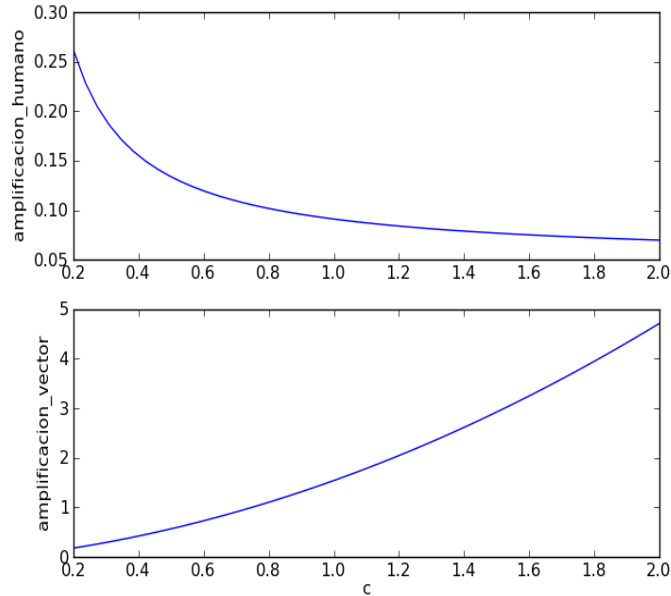


Figura 4.10: c contra amplificación total.

En esta figura graficamos la constante de proporción del tamaño de la población (c) contra la amplificación total de la PSD para los humanos infectados, vemos que crece conforme c disminuye, es decir, crece conforme la población de mosquitos disminuye, por otro lado, la amplificación total de la PSD para los mosquitos infectados crece conforme c crece, es decir, guardan una relación positiva.

Estos resultados son congruentes con lo que obtuvimos cuando tomamos los mismos parámetros (β , δ , c) para describir el comportamiento de la densidad espectral de las poblaciones de humanos infectados y vectores infectados.

4.1.2 Amplificación Total dependiente de dos parámetros

El espacio de parámetros de nuestro modelo depende de tres parámetros independientes, los cuales son: β , δ , c .

Hemos hecho gráficas de la amplificación total dependiente de los parámetros anteriores tomados por parejas, con esto queremos mostrar como la sensibilidad a la amplificación de la estocasticidad depende de los parámetros que definen la enfermedad.

Graficamos para los siguientes valores de los parámetros $\beta = 0.375$, $\delta = 0.375$, $\xi = 1/11$, $\nu = 1/3$, $\mu = 1/71 * 365$, $c = 1$ tomados de la literatura [12], en una malla de 50×50 .

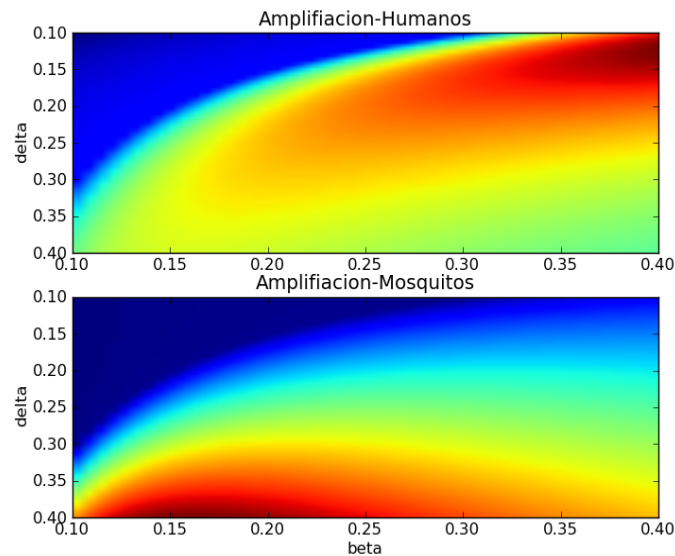


Figura 4.11: Amplificación Total/beta-delta

En la parte superior de la figura tenemos a la amplificación total de la población de humanos infectados, recordemos que el color azul representa las

cantidades cercanas al cero y el color rojo representa las cantidades más grandes.

Observamos que con una tasa de transmisión δ pequeña y con una tasa de transmisión β grande se tendrá una mayor amplificación total en nuestro sistema, es decir, si disminuye la tasa de transmisión de la enfermedad de humano a mosquito al tiempo que aumenta la tasa de transmisión de la enfermedad de mosquito a humano se tendrá una mayor sensibilidad por parte del sistema a amplificar la estocasticidad demográfica.

Se requiere que los humanos infecten a los mosquitos de manera más lenta a la que los mosquitos infectan a los humanos para que se presente una mayor cantidad de humanos infectados.

En la parte inferior de la figura (4.11) graficamos la amplificación total de la cantidad de mosquitos infectados, contrario al caso de los humanos, observamos que con una tasa de transmisión δ grande y una tasa de transmisión β pequeña se prestará una mayor sensibilidad del sistema a amplificar el ruido.

Se requiere que los humanos infecten a los mosquitos de manera más rápida a la que los mosquitos infectan a los humanos para que se presente una mayor cantidad de mosquitos infectados.

De la figura (4.11) tenemos que puede existir una combinación adecuada de los valores de β y δ para que se produzca la extinción de la enfermedad.

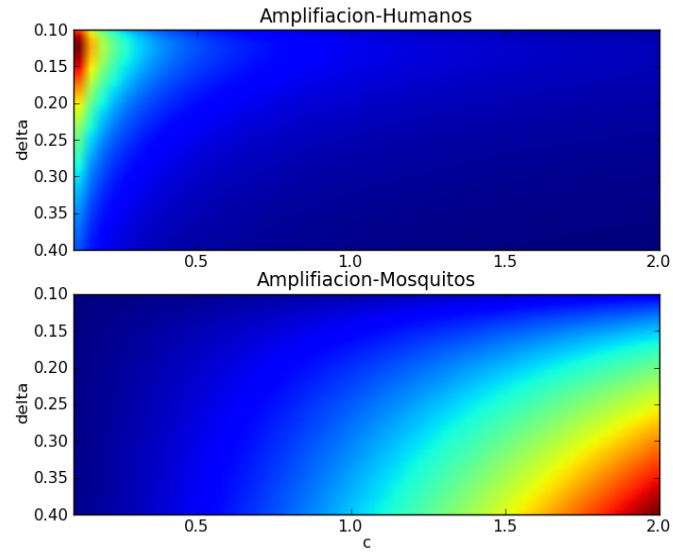


Figura 4.12: Amplificación Total/delta-c

En la figura (4.12) observamos que se requiere una tasa de transmisión δ pequeña junto con una proporción del tamaño de población de mosquitos pequeña para que se tenga una mayor amplificación del tamaño de los humanos infectados.

Nuestro modelo muestra que existe una mayor sensibilidad a amplificar el ruido, debido a la estocasticidad demográfica, cuando se tiene una tasa de transmisión de la enfermedad de humano a mosquito lenta a la vez que un tamaño pequeño de población de mosquitos, lo cual produce una cantidad mayor de humanos infectados.

Tenemos para esta población que la amplificación total presenta un marcado comportamiento ya que en una vecindad cercana al cero se presenta la mayor cantidad de humanos infectados y después de cierto valor de la constante c observamos disminución y posterior ausencia de ellos.

En cuanto a la amplificación total en la población de mosquitos, sucede lo contrario a los humanos, se requiere una mayor tasa de transmisión de la enfermedad de humano a mosquito junto con una población grande de mosquitos para que se presente la mayor cantidad de mosquitos infectados.

De la figura (4.12) tenemos que existe un amplio rango de combinaciones adecuadas de los valores de c y δ para que se produzca la extinción de la enfermedad.

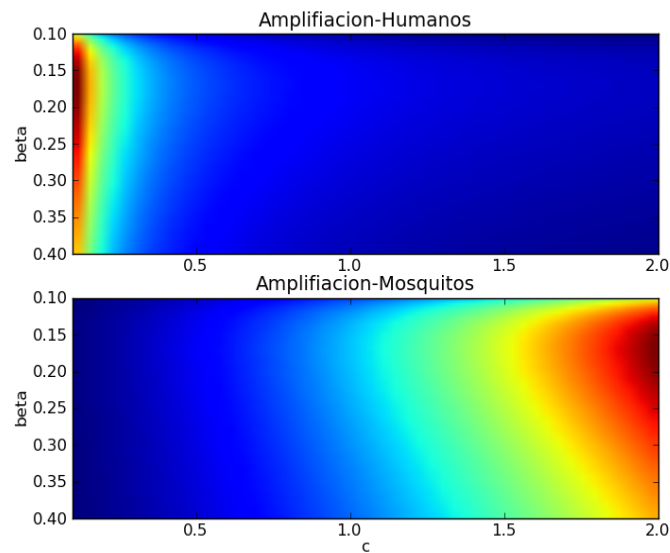


Figura 4.13: Amplificación Total/beta-c

En la figura (4.13) tenemos que una constante pequeña de proporción del tamaño de la población de mosquitos es suficiente para que al ir variando la tasa de trasmisión β , se presente una amplificación total grande de los humanos infectados.

Si se tiene un tamaño de población de mosquitos pequeña es suficiente para que, al variar la tasa de transmisión de la enfermedad de mosquito a humano

en todo el intervalo, se presente una mayor cantidad de humanos infectados. El sistema es más sensible a que la población de mosquitos cambie, por lo que, si esta población creciera se presentaría una extinción de la enfermedad en los humanos.

En cuanto a la amplificación total en la población de mosquitos infectados, tenemos que a un mayor cantidad de mosquitos, se presentarían más mosquitos infectados, sin importar el tamaño de la tasa de transmisión β .

Como habíamos dicho el sistema parece ser más sensible al cambio en el tamaño de la población de mosquitos, por lo que, si disminuye la población de mosquitos se presentaría una extinción de la enfermedad en los mosquitos.

4.1.3 Posición del máximo de la Densidad Espectral

Analizamos la estructura de la PSD, la cuál es una razón de polinomios de orden grande, podemos pensar que dará lugar a muchos máximos y también puede llevarnos a suponer que el espectro de las fluctuaciones tendrían una estructura compleja.

Las simulaciones numéricas indican que sólo un máximo está presente para un amplio rango de valores de los parámetros. Notemos que el número de máximos en la PSD está dado por la forma del denominador (ver Apéndice B), $|De|^2$; el numerador esencialmente sólo cambia la posición de este máximo. Por lo tanto podemos entender el número y la naturaleza de los máximos estudiando los eigenvalores de Φ_{JK} , definida anteriormente en la ecuación (3.27), los cuales son aquellos de la matriz A_{jk} trasladado por $-i\omega$ [20]. Recordemos que la matriz A tiene las entradas obtenidas en la expansión de van Kampen y en nuestro caso $J, K = 1, 2, 3$.

Los máximos en la PSD están asociados con los eigenvalores complejos λ_c de A con partes reales pequeñas, y su posición está dada aproximadamente por $\omega \approx Im(\lambda_c)$ [20].

Obtuvimos de manera numérica el par de eigenvalores complejos conjugados de nuestra matriz A , los cuales son: $\lambda_c = -9.10454944e - 05 + 0.00316611i$ y $\lambda_c^* = -9.10454944e - 05 - 0.00316611i$, de donde tenemos que $Im(\lambda_c) = 0.00316611270116$.

Para comprobar la posición del máximo de la PSD para los humanos infectados calculamos de manera numérica el cero de la derivada de dicha función (ver Apéndice B), queremos el ω donde la $PSD'_I(\omega) = 0$ y es un máximo. Obtuvimos el valor de $\omega = 0.0031674231566331838$ y observamos que, en efecto, es cercano a $Im(\lambda_c)$.

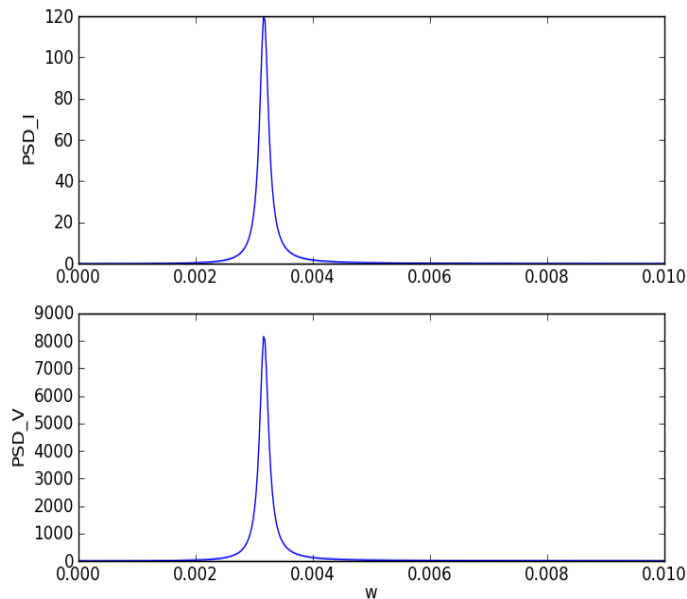


Figura 4.14: Posición del máximo de la PSD.

De la figura anterior concluimos que pudimos obtener de manera numérica el valor de la posición del máximo de la PSD para los humanos infectados mediante el cálculo del eigenvalor complejo de la matriz A .

4.2 Malaria

Por otra parte, con el fin de comprobar el alcance de nuestro modelo y nuestros cálculos acerca de la densidad espectral, analizamos otra enfermedad endémica, la malaria, la cual causa problemas importantes de salud pública y problemas socioeconómicos en los países en desarrollo. Queremos describir el comportamiento de la malaria al igual que lo hicimos para el dengue.

Alrededor de 200 millones de personas están en constante riesgo de una infección global de malaria, algunas partes de África son las más afectadas, donde las víctimas son niños y mujeres. La Organización Mundial de la Salud reveló que la malaria mata al menos un millón de personas anualmente en África subsahariana con un incremento potencial en respuesta al cambio climático y al Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH).

La malaria se transmite al humano cuando este es picado por un mosquito hembra *Anopheles*. Pocos días después de la picadura, los síntomas clínicos como dolor, fiebre y sudoración se desarrollan. Los mosquitos adquieren la infección de los humanos infectados después de comer su sangre.

Aunque la malaria es una enfermedad potencialmente mortal, se puede prevenir y es curable cuando la persona infectada busca tratamiento de manera temprana. Los métodos existentes para el control de la enfermedad incluyen insecticidas, mosquiteros, medicamentos para la prevención y tratamiento de la enfermedad. Estas medidas llevan a una reducción sustancial de la morbilidad

y la mortalidad en muchas áreas, sin embargo, la malaria aún persiste como un problema importante de salud pública y su gravedad puede aumentar de nuevo. Esto se debe a los costos de intervención, la disponibilidad del tratamiento y sus efectos adversos y también a la creciente tasa de resistencia a los fármacos y a los insecticidas por parte de los mosquitos. Todo esto lleva a pensar en desarrollar una vacuna efectiva contra la malaria.

La modelación matemática es útil para analizar la dinámica de los brotes de la enfermedad y el costo efectivo de algunas intervenciones. Muchos modelos matemáticos han sido propuestos para estudiar la dinámica de transmisión de la malaria. Algunos estudios se han enfocado en la erradicación de los mosquitos como una estrategia para el control de la enfermedad, otros estudian el efecto de la vacunación sobre la dinámica de la enfermedad. A pesar de esto, algunos estudios han confirmado también que la erradicación de la enfermedad eliminando mosquitos, como estrategia de control, no ha sido exitosa [27].

En Okusun et al. [27] usan la teoría del control óptimo y derivan condiciones bajo las cuales es óptimo erradicar la enfermedad y examinar el impacto de una posible combinación de estrategias de vacunación y de tratamiento en la transmisión de la enfermedad

Hazarika y Bhattacharjee. [28] proponen un modelo matemático de ecuaciones diferenciales ordinarias para la propagación de la malaria en las poblaciones de humanos y mosquitos. Suponen que la población humana actúa como hospedero. Ambas especies siguen un modelo de crecimiento de población logístico. El coeficiente de transmisión o el coeficiente de interacción de los humanos se considera dependiente de la población de los mosquitos y concluyen que cuando incrementan los factores que gobiernan los coeficientes de transmisión de los humanos, también lo hacen el número de humanos infectados.

Con los trabajos anteriores se evidencia que el comportamiento de la malaria es contrario al del dengue, la malaria parece tener una relación positiva con los parámetros que la definen, queremos ver si nuestro modelo alcanza a describir este fenómeno.

Tomando parámetros de la literatura correspondientes a la malaria graficamos la densidad espectral para los humanos infectados y para los mosquitos infectados, con: $\beta = 0.01$, $\delta = 0.3$, $\xi = 1.0/10.0$, $\nu = 1.5 \times 10^{-2}$ $\mu = 1.0/(60.0 * 365.0)$ y $c = 2.0$ [26].

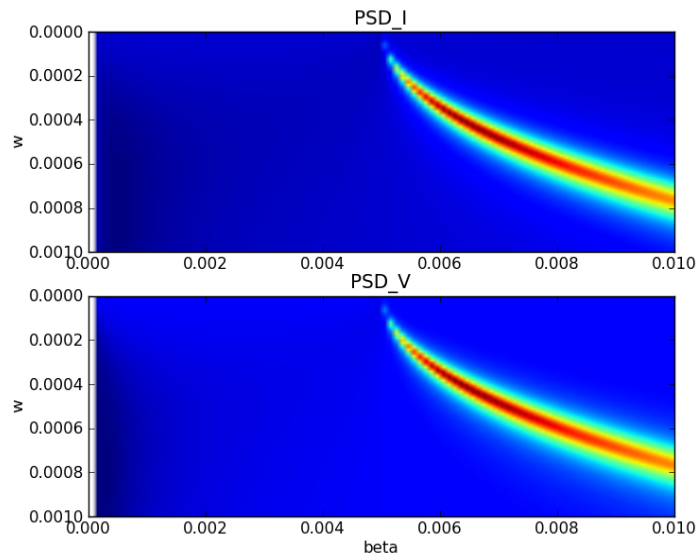


Figura 4.15: Tasa de contacto vector-humano.

Graficamos para β ente 0.0 y 0.01, con los valores de los parámetros restantes fijos, observamos que a una mayor tasa de transmisión de la enfermedad de mosquito a humano se presenta un aumento en los humanos infectados, así como un aumento en la población de mosquitos infectados, lo cual concuerda con los reportes que se tienen de la enfermedad.

Ahora graficamos para δ entre 0.0 y 0.3 con los valores de los parámetros restantes fijos.

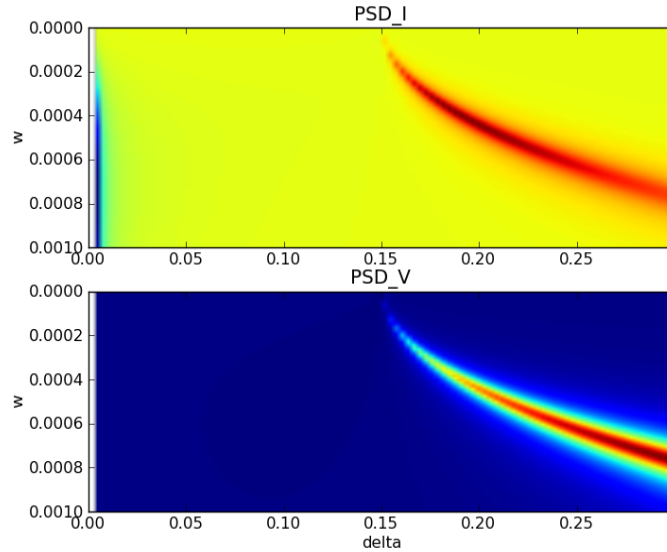


Figura 4.16: Tasa de contacto humano-vector.

Observamos que con una mayor tasa de transmisión de la enfermedad de humano a mosquito se presenta una mayor cantidad de humanos infectados, así como un aumento en la población de mosquitos infectados. Se manifiesta la relación positiva existente entre la presencia de la enfermedad y su tasa de transmisión.

Por último graficamos para c entre 0.1 a 2.0, con los parámetros restantes fijos.

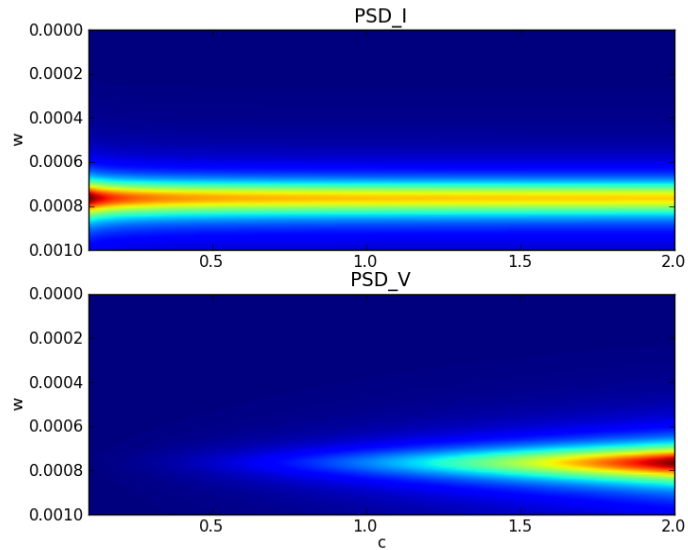


Figura 4.17: Proporción entre humanos y vectores.

En la gráfica (4.17) observamos que al ir variando el valor de c la población de humanos infectados también varia y se distribuye junto con este parámetro a lo largo del intervalo y además ocurre que cuando c disminuye, es decir, el tamaño de la población de mosquitos disminuye, los humanos infectados parecen aumentar. Por otro lado se tiene que a una mayor población de mosquitos habrá más mosquitos infectados.

4.2.1 Amplificación Total

Al igual que para la enfermedad del dengue, hemos hecho gráficas de la amplificación total que presenta el sistema con parámetros reportados en la literatura para la malaria, $\beta = 0.01$, $\delta = 0.3$, $\xi = 1.0/10.0$, $\nu = 1.5 \times 10^{-2}$, $\mu = 1.0/(60.0 * 365.0)$ y $c = 2.0$ [26], escalados en días y con una malla de

50×50 .

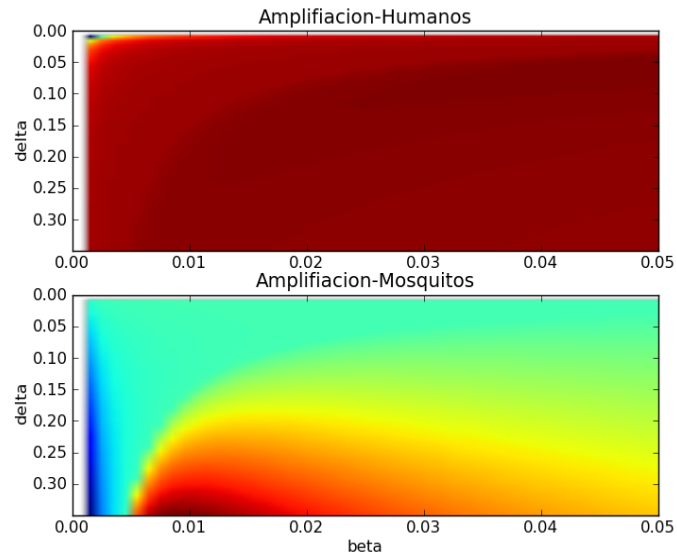


Figura 4.18: Amplificación Total/beta-delta

En la parte superior de la figura tenemos la amplificación total de la población de humanos infectados, recordemos que el color azul representa las cantidades cercanas al cero y el color rojo representa las cantidades más grandes.

En la parte superior de la figura observamos que el sistema presenta mucha sensibilidad a aumentar la población de humanos infectados. Casi para cualquier valor de δ , tasa de transmisión de la enfermedad de humanos a mosquitos y β , tasa de transmisión de la enfermedad de mosquitos a humanos, se presentará una cantidad grande de humanos infectados, salvo para valores muy pequeños cercanos al cero de ambos parámetros, donde observamos la posible extinción de la enfermedad en los humanos.

En la parte inferior de la figura graficamos la amplificación total de la cantidad de mosquitos infectados, observamos que con una tasa de transmisión δ

grande y una tasa de transmisión β mayor que cierto valor se presentará una mayor sensibilidad del sistema a amplificar el ruido.

Se presenta una mayor cantidad de mosquitos infectados cuando δ crece y es mayor que β .

Para esta población existe una región pequeña en el espacio de parámetros, para que con la combinación adecuada de los valores de β y δ , se produzca la extinción de la enfermedad.

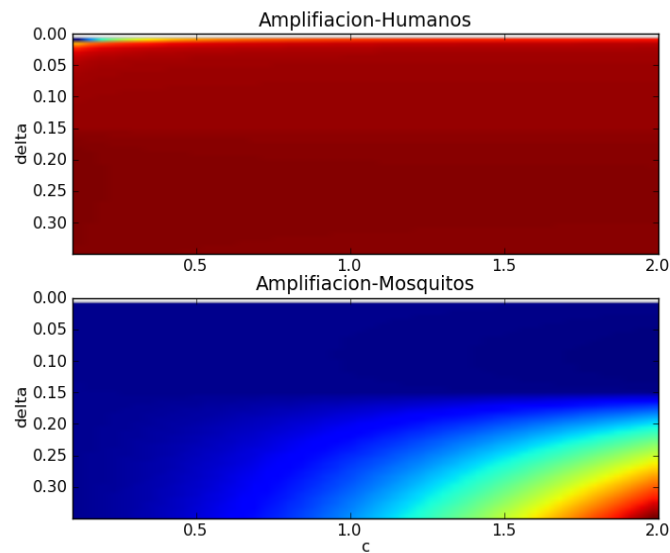


Figura 4.19: Amplificación Total/delta-c

En la parte superior de la figura apreciamos que el sistema presenta mucha sensibilidad a aumentar la población de humanos infectados. Casi para cualquier valor de δ , tasa de transmisión de la enfermedad de humanos a mosquitos y c , constante de proporsión del tamaño de la población, se presentará una cantidad grande de humanos infectados, salvo para valores muy pequeños cercanos al cero de ambos parámetros, donde observamos la posible extinción de la enfermedad

en los humanos.

A una mayor cantidad de mosquitos y mayor tasa de transmisión de la enfermedad por parte de los humanos, al tope de sus valores, se tendrán una mayor cantidad de mosquitos infectados. En esta población parece haber una región más grande en la cual podrían existir combinaciones de ambos parámetros para que la enfermedad en los mosquitos desaparezca.

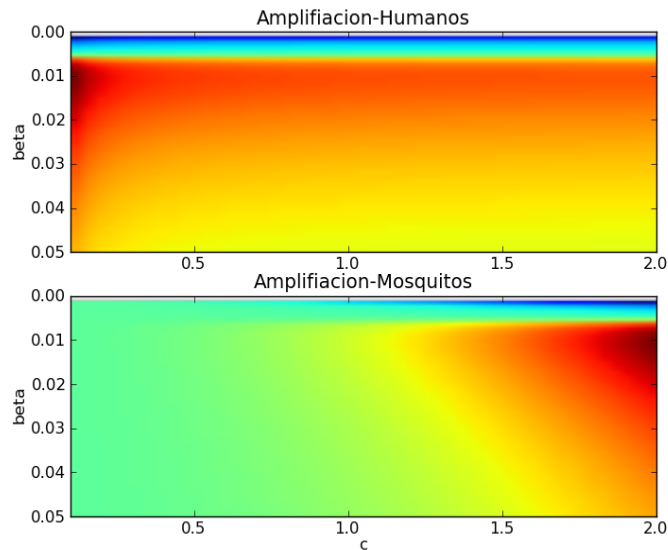


Figura 4.20: Amplificación Total/beta-c

En la parte superior de la figura observamos que apartir de cierto valor de β , tasa de transmisión de la enfermedad de mosquito a humano, se presenta un aumento en la población de humanos infectados la cual se distribuye conforme la contante c aumenta.

El parámetro β parece gobernar la amplificación total para los humanos infectados, ya que al variar c , es decir, al variar el tamaño de la población de los mosquitos no parece influir en la disminución de la enfermedad en los humanos.

La sensibilidad para la población de los mosquitos infectados aumenta conforme β rebasa cierto valor al igual que c aumenta casi hasta su límite.

Se presentará una mayor población de mosquitos infectados cuando se rebase cierto valor de la tasa de transmisión de mosquito a humano, β , y cuando el tamaño de la población de mosquitos aumente.

En ambas poblaciones se tiene una región pequeña en el espacio de parámetros para que la posible extinción de la enfermedad tome lugar.

Con estos resultados nuestro modelo sería una manera de describir lo que se reporta en [27], describen que para erradicar la enfermedad, implementar como estrategia de control la eliminación de la población de mosquitos, no siempre parece tener éxito. Y además nuestro modelo alcanza a describir la relación positiva que existe entre los parámetros que definen a la malaria y la cantidad de humanos infectados y mosquitos infectados que se presentan.

Nuestro trabajo se puede utilizar para analizar el comportamiento de una epidemia transmitida por un vector si se conocen los parámetros que la definen, vemos que nuestro modelo es una manera de describir porqué a bajas tasas de transmisión y proporción de la población vectorial, el dengue no parece disminuir, esto se reporta en la literatura y damos una forma analítica de explicar lo que esta ocurriendo.

Para comprobar la veracidad de nuestros resultados estudiamos también la malaria, la cual reporta un comportamiento bien definido, con nuestro modelo encontramos que a pesar de que se comporta de manera intuitiva para las tasas de transmisión parece tener un comportamiento similar al del dengue en cuanto a la relación que tiene la población de humanos infectados con el tamaño de la población vectorial.

Con este estudio damos la base para que se pueda pensar en otro tipo de

estrategias para el control de una epidemia, en especial el dengue, ya que la eliminación de la población vectorial no siempre lleva al éxito de la erradicación de la enfermedad, es por ello que nuestro trabajo es importante.

También puede motivar a otras áreas de estudio afines para que se llegen a elaborar estrategias conjuntas, donde se propongan otros modelos y así exhibir factores adicionales que afecten la propagación de la enfermedad, tal vez incorporando datos reales de las ciudades afectadas, todo esto podría ayudar a tener un mejor entendimiento de las epidemias que son de preocupación mundial al igual que se obtenendrían, quizá, otras formas eficaces de atacarlas.

Capítulo 5

Conclusiones

Hemos dado una posible explicación a los fenómenos reportados por los experimentalistas en cuanto a la enfermedad del dengue, donde se observa que a bajas tasas de transmisibilidad de la enfermedad la incidencia de la epidemia no parece disminuir.

Otras explicaciones fueron propuestas anteriormente: Nagao y Koelle [10] formulan un modelo con protección clínica cruzada, el cual reproduce la relación no monótona entre el número de reproducción básico R_0 y la incidencia de la fiebre de dengue hemorrágico (FDH). Thammapalo et al. [11] da un ejemplo empírico de esta relación no monótona entre la incidencia de la (FDH) y la intensidad de transmisión, con la intensidad de transmisión representada por la abundancia de los vectores.

En este trabajo vamos un orden más allá del sistema determinista descrito por Souza [6] y, dado que la teoría de van den Driessche y Watmough [13] tampoco ayuda a describir la problemática planteada proponemos un papel fundamental para el ruido en los patrones de los ciclos de la enfermedad [8]. Esto se lleva a cabo con una teoría que sugiere una explicación para las transiciones

dinámicas de fluctuaciones regulares a irregulares, el trabajo de Alonso et al. [8] está orientado a epidemias de enfermedades infantiles tales como el sarampión; esta teoría la extendemos a enfermedades transmitidas por un vector.

Describimos analíticamente las fluctuaciones producidas por la estocasticidad demográfica en un modelo epidémico $SIR - SI$. Del modelo estocástico derivamos una expresión analítica para la PSD del número de hospederos infectados, hospederos susceptibles y vectores infectados, describiendo como la variabilidad temporal de estas cantidades se distribuye sobre diferentes frecuencias. Destacamos que el modelo determinístico que obtuvimos de la expansión de van Kampen es el mismo desarrollado por Souza, salvo por la constante de proporción del tamaño de la población (c), por lo que, sus resultados son válidos para nuestro caso, de dicho modelo determinístico obtuvimos el R_0 con la teoría de van den Driessche el cual es la media geométrica de los R_0 correspondientes a cada modelo, SIR para los humanos y SI para los mosquitos.

Además de explicar el comportamiento contraintuitivo que presenta la enfermedad del dengue, al desarrollar el trabajo fuimos capaces de encontrar otros resultados como: la amplificación total de la densidad espectral de los humanos infectados y los mosquitos infectados. Dicha amplificación total cuantifica la sensibilidad del modelo a las fluctuaciones, también encontramos la posición del máximo de la PSD, es decir, la frecuencia en la cual la función presenta la fluctuación más grande, por último pudimos describir otra enfermedad importante para la salud pública, la malaria.

Se tiene evidencia de que el comportamiento de la malaria está bien definido, lo que buscamos al analizar esta enfermedad fue exhibir que nuestros resultados son robustos.

Por otro lado, el calcular la PSD de las fluctuaciones de las variables de

estado de manera analítica nos permitió tomar β , δ y c como parámetros de bifurcación en un entorno de los valores de los parámetros reportados en la literatura para ambas enfermedades.

Encontramos que la amplificación de la estocasticidad demográfica podría explicar el incremento en la magnitud de los brotes de dengue y de malaria, cuando las estrategias de intervención por parte de la Secretaría de Salud consisten en bajar las tasas de transmisión.

Nuestros resultados son importantes debido a que nos hacen pensar, como una línea de investigación futura, que se podrían llevar a cabo otro tipo de estrategias para controlar dichas enfermedades, puesto que no siempre es útil erradicar la población del vector, más aún, puede ser contraproducente.

Por último, se podría extender el análisis anterior, suponiendo estacionalidad y migración en el sistema, con lo cual se esperarían resultados similares a los nuestros.

Capítulo 6

Apéndice

6.1 Apendice A.

Se sustituyen las funciones de propencidad y los vectores estequiométricos en la ecuación maestra, de donde tenemos:

$$P'_{\bar{x}}(t) = \alpha_1(x_1 + 1, x_2 - 1, x_3)P_{\bar{x}-v_1}(t) + \alpha_2(x_1 - 1, x_2 + 1, x_3)P_{\bar{x}-v_2}(t) + \alpha_3(x_1 - 1, x_2, x_3)P_{\bar{x}-v_3}(t) + \alpha_4(x_1, x_2 + 1, x_3)P_{\bar{x}-v_4}(t) + \alpha_5 1(x_1, x_2, x_3 - 1)P_{\bar{x}-v_5}(t) + \alpha_6(x_1, x_2, x_3 + 1)P_{\bar{x}-v_6}(t) - \sum_{j=1}^6 \alpha_j(\bar{x})P_{\bar{x}}(t),$$

luego

$$P'_{\bar{x}}(t) = \frac{\beta}{M}(x_1+1)x_3P_{\bar{x}-v_1}(t) + \mu(x_2+1)P_{\bar{x}-v_2}(t) + \mu(N-(x_1-1)-x_2)P_{\bar{x}-v_3}(t) + \nu(x_2+1)P_{\bar{x}-v_4}(t) + \frac{\delta}{N}(M-(x_3-1))x_2P_{\bar{x}-v_5}(t) + \xi(x_3+1)P_{\bar{x}-v_6}(t) - \frac{\beta}{M}x_1x_3P_{\bar{x}}(t) - \mu x_2P_{\bar{x}}(t) - \mu(N-x_1-x_2)P_{\bar{x}}(t) - \nu x_2P_{\bar{x}}(t) - \frac{\delta}{N}(M-x_3)x_2P_{\bar{x}}(t) - \xi x_3P_{\bar{x}}(t),$$

sutituyendo el operador D, el cual se define a través su efecto sobre la función

$f(n)$, $Df(n) = f(n + 1)$. En nuestro caso:

$$\begin{aligned}
D_{x_1} &= 1 + \Omega^{1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} \\
D_{x_1}^{-1} &= 1 - \Omega^{1/2} \frac{\partial}{\partial y_1} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_1^2} \\
D_{x_2} &= 1 + \Omega^{1/2} \frac{\partial}{\partial y_2} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2^2} \\
D_{x_2}^{-1} &= 1 - \Omega^{1/2} \frac{\partial}{\partial y_2} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_2^2} \\
D_{x_3} &= 1 + \Omega^{1/2} \frac{\partial}{\partial y_3} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_3^2} \\
D_{x_3}^{-1} &= 1 - \Omega^{1/2} \frac{\partial}{\partial y_3} + \frac{1}{2} \Omega^{-1} \frac{\partial^2}{\partial y_3^2}
\end{aligned}$$

obtenemos,

$$\begin{aligned}
P'_{\bar{x}}(t) &= \frac{\delta}{M} D_{x_1} D_{x_2}^{-1} x_1 x_3 P_{\bar{x}}(t) + \mu D_{x_1}^{-1} D_{x_2} x_2 P_{\bar{x}}(t) + \mu N D_{x_1}^{-1} P_{\bar{x}}(t) - \mu D_{x_1}^{-1} x_1 P_{\bar{x}}(t) - \\
&\mu D_{x_1}^{-1} x_2 P_{\bar{x}}(t) + \nu D_{x_2} x_2 P_{\bar{x}}(t) + \frac{\delta M}{N} D_{x_3}^{-1} x_2 P_{\bar{x}}(t) - \frac{\delta}{N} D_{x_3}^{-1} x_3 x_2 P_{\bar{x}}(t) + \xi D_{x_3} x_3 P_{\bar{x}}(t) - \\
&\frac{\beta}{M} x_1 x_3 P_{\bar{x}}(t) - \mu x_2 P_{\bar{x}}(t) - \mu(N - x_1 - x_2) P_{\bar{x}}(t) - \nu x_2 P_{\bar{x}}(t) - \frac{\delta}{N} (M - x_3) x_2 P_{\bar{x}}(t) - \\
&\xi x_3 P_{\bar{x}}(t),
\end{aligned}$$

por lo tanto:

$$\begin{aligned}
P'_{\bar{x}}(t) &= \frac{\delta}{M} (D_{x_1} D_{x_2}^{-1} x_1 x_3 - x_1 x_3) P_{\bar{x}}(t) + \mu (D_{x_1}^{-1} D_{x_2} x_2 - x_2) P_{\bar{x}}(t) + \mu N (D_{x_1}^{-1} - \\
&1) P_{\bar{x}}(t) + \mu (D_{x_1}^{-1} x_1 - x_1) P_{\bar{x}}(t) - \mu (D_{x_1}^{-1} x_2 - x_2) P_{\bar{x}}(t) + \nu (D_{x_2} x_2 - x_2) P_{\bar{x}}(t) + \\
&\frac{\delta M}{N} (D_{x_3}^{-1} x_2 - x_2) P_{\bar{x}}(t) - \frac{\delta}{N} (D_{x_3}^{-1} x_3 x_2 - x_3 x_2) P_{\bar{x}}(t) + \xi (D_{x_3} x_3 - x_3) P_{\bar{x}}(t).
\end{aligned}$$

6.2 Apéndice B.

Para resolver el sistema (3.23)-(3.25) utilizamos el hecho de que:

$$\begin{pmatrix} \tilde{x} \\ \tilde{y} \\ \tilde{z} \end{pmatrix} = \frac{1}{\det(A)} \text{Adj}(A) \begin{pmatrix} \tilde{\eta}_1 \\ \tilde{\eta}_2 \\ \tilde{\eta}_3 \end{pmatrix}$$

con

$$A = \begin{pmatrix} i\omega - a_{11} & -a_{12} & -a_{13} \\ -a_{21} & i\omega - a_{22} & -a_{23} \\ -a_{31} & -a_{32} & i\omega - a_{33} \end{pmatrix}$$

y

donde $Adj(A)$ es la matriz adjunta de A y $det(A) = De$, sustituyendo y haciendo operaciones obtenemos:

$$\tilde{x}(\omega) = \frac{(-\omega^2 - I\omega a_{33} - Ia_{22}\omega + a_{22}a_{33} - a_{23}a_{32})\eta_1 + (Ia_{12}\omega - a_{12}a_{33} + a_{13}a_{32})\eta_2 + (a_{12}a_{23} + Ia_{13}\omega - a_{13}a_{22})\eta_3}{De}$$

$$\tilde{y}(\omega) = \frac{(Ia_{21}\omega - a_{21}a_{33} + a_{23}a_{31})\eta_1 + (-\omega^2 - I\omega a_{33} - Ia_{11}\omega + a_{11}a_{33} - a_{13}a_{31})\eta_2 + (Ia_{23}\omega - a_{23}a_{11} + a_{13}a_{21})\eta_3}{De}$$

$$\tilde{z}(\omega) = \frac{(a_{21}a_{32} + Ia_{31}\omega - a_{31}a_{22})\eta_1 + (Ia_{32}\omega - a_{32}a_{11} + a_{12}a_{31})\eta_2 + (-\omega^2 - Ia_{22}\omega - Ia_{11}\omega + a_{11}a_{22} - a_{12}a_{21})\eta_3}{De}$$

con

$$De = I\omega a_{22}a_{33} + \omega^2 a_{33} + \omega^2 a_{22} + Ia_{11}\omega a_{33} + Ia_{11}a_{22}\omega + a_{11}\omega^2 - Ia_{21}a_{12}\omega - I\omega^3 - a_{11}a_{22}a_{33} + a_{11}a_{23}a_{32} - a_{21}a_{13}a_{32} - Ia_{31}a_{13}\omega + a_{21}a_{12}a_{33} - a_{31}a_{12}a_{23} - I\omega a_{23}a_{32} + a_{31}a_{13}a_{22}.$$

Promediando el módulo al cuadrado de \tilde{x} , \tilde{y} y \tilde{z} da la densidad espectral:

$$P_S(\omega) = \langle |\tilde{x}(\omega)|^2 \rangle = \frac{\alpha_S}{|De(\omega)|^2}$$

$$P_I(\omega) = \langle |\tilde{y}(\omega)|^2 \rangle = \frac{\alpha_I}{|De(\omega)|^2}$$

$$P_V(\omega) = \langle |\tilde{z}(\omega)|^2 \rangle = \frac{\alpha_V}{|De(\omega)|^2}$$

donde $P_S(\omega)$, $P_I(\omega)$, $P_V(\omega)$ representan a la densidad espectral de los humanos susceptibles, humanos infectados y mosquitos infectados respectivamente. Las expresiones que las definen son las siguientes:

$$\begin{aligned} \alpha_S = & B_{11}\omega^4 + (2B_{11}\omega^2 a_{23}a_{32} - 2B_{12}a_{13}a_{32} - 2B_{13}a_{12}a_{23} + B_{11}a_{33}^2 + \\ & B_{33}a_{13}^2 + B_{11}a_{22}^2 + B_{22}a_{12}^2 - 2B_{13}a_{33}a_{13} - 2B_{12}a_{22}a_{12} + 2B_{23}a_{12}a_{13})\omega^2 + \\ & 2B_{23}a_{13}a_{32}a_{12}a_{23} - 2B_{23}a_{12}^2 a_{33}a_{23} - 2B_{12}a_{33}^2 a_{22}a_{12} - 2B_{13}a_{33}a_{22}^2 a_{13} - \\ & 2B_{12}a_{23}a_{32}^2 a_{13} - 2B_{13}a_{23}^2 a_{32}a_{12} + B_{33}a_{13}^2 a_{22}^2 + B_{11}a_{33}^2 a_{22}^2 + B_{33}a_{12}^2 a_{23}^2 + \end{aligned}$$

$$B22a13^2a32^2+B11a23^2a32^2+B22a12^2a33^2+2B12a33a22a13a32+2B13a33a22a12a23+2B12a23a32a12a33+2B13a23a32a13a22+2B23a12a33a13a22-2B11a33a22a23a32-2B23a13^2a32a22-2B22a12a33a13a32-2B33a12a23a13a22,$$

$$\begin{aligned} \alpha_I = & B22\omega^4 + (-2B12a23a31 + B33a23^2 + B11a21^2 - 2B23a33a23 - \\ & 2B32a13a21+2B13a21a23+B22a33^2+B22a11^2-2B12a21a11+2B22a13a31)\omega^2 + \\ & B11a23^2a31^2-2B23a33a11^2a23-2B13a23^2a31a11-2B12a23a31^2a13+2B23a13a31a23a11- \\ & 2B13a21^2a33a13-2B12a21a33^2a11+B33a13^2a21^2+B11a21^2a33^2-2B23a13^2a31a21+ \\ & 2B13a23a31a13a21+2B12a23a31a33a11+B33a23^2a11^2+2B12a21a33a13a31+ \\ & B22a13^2a31^2+B22a33^2a11^2-2B22a33a11a13a31+2B13a21a33a23a11+2B23a33a11a13a21- \\ & 2B11a21a33a23a31-2B33a23a11a13a21, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \alpha_V = & B33\omega^4 + (-2B13a31a11 - 2B23a12a31 - 2B23a32a22 + 2B33a12a21 + \\ & 2B12a31a32 + B33a22^2 + B33a11^2 + B22a32^2 - 2B13a21a32 + B11a31^2)\omega^2 + \\ & B33a12^2a21^2 + 2B12a21a32a12a31 + 2B23a12a31a11a22 - 2B12a21a32^2a11 + \\ & 2B23a32a11a12a21 - 2B13a31a22^2a11 - 2B12a31^2a22a12 - 2B13a21^2a32a12 - \\ & 2B23a12^2a31a21 + 2B13a21a32a11a22 - 2B23a32a11^2a22 + B11a31^2a22^2 + \\ & B33a11^2a22^2-2B11a21a32a31a22+B22a32^2a11^2+B11a21^2a32^2+2B13a31a22a12a21- \\ & 2B33a11a22a12a21 - 2B22a32a11a12a31 + 2B12a31a22a32a11 + B22a12^2a31^2, \end{aligned}$$

y

$$\begin{aligned} |De(\omega)|^2 = & \omega^6 + (a33^2 + 2a31a13 + 2a23a32 + a22^2 + 2a21a12 + a11^2)\omega^4 + \\ & (a22^2a33^2-2a33a21a13a32+a31^2a13^2+a11^2a22^2-2a22a31a12a23+2a21a12a23a32- \\ & 2a33a31a12a23-2a11a33a31a13-2a11a22a21a12-2a11a21a13a32-2a11a31a12a23+ \\ & 2a22^2a31a13 + 2a33^2a21a12 - 2a22a33a23a32 + a21^2a12^2 + 2a21a12a31a13 - \\ & 2a22a21a13a32 + a23^2a32^2 + 2a11^2a23a32 + 2a23a32a31a13 + a11^2a33^2)\omega^2 + \\ & a21^2a13^2a32^2+a11^2a23^2a32^2+a31^2a12^2a23^2-2a21a12^2a33a31a23-2a31^2a12a23a13a22+ \\ & a11^2a22^2a33^2-2a11a23a32^2a21a13+2a11a22a33a21a13a32-2a11a22a33^2a21a12- \\ & 2a11a22^2a33a31a13+a31^2a13^2a22^2-2a11a23^2a32a31a12-2a21a13^2a32a31a22+ \end{aligned}$$

$$a_1^2 a_2^2 a_3^2 + 2a_1 a_2 a_3 a_{12} a_{13} a_{22} + 2a_1 a_2 a_3 a_{21} a_{12} a_{33} + 2a_1 a_2 a_3 a_{32} a_{31} a_{13} a_{22} + 2a_1 a_2 a_3 a_{32} a_{31} a_{12} a_{23} - 2a_1^2 a_2 a_3 a_{23} a_{32} - 2a_1^2 a_2 a_3 a_{32} a_{12} a_{33} + 2a_1 a_2 a_3 a_{32} a_{31} a_{12} a_{23}.$$

Observamos que estas expresiones sólo dependen de las entradas de las matrices A_{ij} y B_{ij} , por lo tanto sólo dependen de las tasas de los hospederos y los vectores, y de la constante de tamaño de proporción de la población.

Bibliografía

- [1] Nagao, Y. and Koelle, K.: *Decreases in dengue transmission may act to increase the incidence of dengue hemorrhagic fever*. Proceedings of the National Academy of Sciences. Vol.105, num.6, pag.2238, 2008, National Acad Sciences.
- [2] Korobeinikov, A. and Wake, G.C.: *Lyapunov functions and global stability for SIR, SIRS, and SIS epidemiological models*. Applied Mathematics Letters, Vol.15, num.8, pag.955-960, 2002, Elsevier.
- [3] Korobeinikov, A. and Maini, P.K.: *A Lyapunov function and global properties for SIR and SEIR epidemiological models with nonlinear incidence*. Mathematical Biosciences and Engineering, Vol.1, num.1, pag.57-60, 2004.
- [4] Korobeinikov, A. and Maini, P.K.: *Non-linear incidence and stability of infectious disease models*. Mathematical Medicine and Biology, Vol.22, num.2, pag.113-128, 2005, IMA.
- [5] Korobeinikov, A.: *Lyapunov functions and global stability for SIR and SIRS epidemiological models with non-linear transmission*. Bulletin of Mathematical Biology, Vol.68, num.3, pag.615-626, 2006, Springer.

- [6] Souza, M.O.: *Multiscale Analysis for a Vector-Borne Epidemic Model*. Arxiv preprint arXiv:1108.1999, 2011.
- [7] Chen, W.Y. and Bokka, S.: *Stochastic modeling of nonlinear epidemiology*, Journal of Theoretical Biology, Vol.234, num.4, pag.455-470, 2005, Elsevier.
- [8] Alonso, D. and McKane, A.J. and Pascual, M.: *Stochastic amplification in epidemics*. Journal of the Royal Society Interface, Vol.4, num.14, pag.575-582, 2007, The Royal Society.
- [9] Alonso, D. and McKane, A.J. and Pascual, M.: *Stochastic amplification in epidemics Supplementary Material*. 2006.
- [10] Nagao, Y. and Koelle, K.: *Decreases in dengue transmission may act to increase the incidence of dengue hemorrhagic fever*. Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol.105, num.6, pag.2238, 2008, National Acad Sciences.
- [11] Thammapalo, S. and Nagao, et al.: *Relationship between transmission intensity and incidence of dengue hemorrhagic fever in Thailand*. PLoS Neglected Tropical Diseases, Vol.2, num.7, pag.e263, 2008, Public Library of Science.
- [12] Sofia Rodrigues, H. and Monteiro, et al.: *Dengue disease, basic reproduction number and control*. 2011.
- [13] van den Driessche, P. and Watmough, J.: *Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission*. Mathematical Boisciences, Vol.180, num.1, pag.29-48, 2002, New York: Elsevier.

- [14] Pascual, M. and Guichard, F.: *Criticality and disturbance in spatial ecological systems*. Trends in Ecology and Evolution, Vol.20, num.2, pag.88-95, 2005, Elsevier.
- [15] Kribs-Zaleta, C. M.: *Center Manifolds and Normal Forms in Epidemic Models*. IMA VOLUMES IN MATHEMATICS AND ITS APPLICATIONS, Vol.125, pag.269-286, 2002, New York; Springer; 1999.
- [16] Nishiura, H.: *Mathematical and Statistical Analyses of the Spread of Dengue*. Dengue bulletin, Vol.30, pag.51, 2006, World Health Organization.
- [17] Adams, B. and Holmes, EC et al.: *Cross-protective immunity can account for the alternating epidemic pattern of dengue virus serotypes circulating in Bangkok*. Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol.103, num.38, pag.14234-14239, 2006, National Acad Sciences.
- [18] Cummings, D.A.T. and Iamsirithaworn, S.: *The impact of the Demographic Transition on Dengue in Thailand: Insights from a Statistical Analysis and Mathematical Modeling*. PLoS medicine, Vol.6, num.9, pag.e1000139, 2009, Public Library of Science.
- [19] Gillespie, D.T.: *Stochastic Simulation of Chemical Kinetics*. Annu. Rev. Phys. Chem., Vol.58, pag-35-55, 2007, Annual Reviews.
- [20] Rozhnova, G. and Nunes, A. and McKane, AJ: *Stochastic oscillations in models of epidemics on a network of cities*. Physical Review E, Vol.84, num.5, pag.051919, 2011, APS.

- [21] Black, A.J. and McKane, A.J.: *Stochastic amplification in an epidemic model with seasonal forcing*. Journal of theoretical biology, Vol.267, num.1, pag.85-94, 2010, Elsevier.
- [22] Ponciano, J.M. and Capistrán, M.A.: *First Principles Modeling of Nonlinear Incidence Rates in Seasonal Epidemics*. PLoS Computational Biology, Vol.7, num.2, pag.e1001079, 2011, Public Library of Science.
- [23] Brauer, F. and Van den Driessche, P. et al.: *Mathematical epidemiology*. Num.1945, 2008, Springer Verlag.
- [24] van Kampen, N.G.: *Stochastic Processes in Physics and Chemistry*. 2007, North holland.
- [25] Gardiner, C.W.: *Handbook of stochastic methods for physics, chemistry and the natural sciences*. Applied Optics, Vol.25, pag.3145, 1986.
- [26] Rascalou, G. and Pontier, D. et al.: *Emergence and prevalence of human vector-borne diseases in sink vector populations*. PloS one, Vol.7, num.5, pag.e36858, 2012, Public Library of Science.
- [27] Okosun, KO and Ouifki, R. and Marcus, N.: *Optimal control analysis of a malaria disease transmission model that includes treatment and vaccination with waning immunity*. Biosystems, 2011, Elsevier.
- [28] HAZARIKA, GC and BHATTACHARJEE, A.: *Analysis of a malaria model with mosquito-dependent transmission coefficient for humans*. Indian Academy of Sciences Proceedings-Mathematical Sciences, Vol.121, num.1, pag.93, 2011.

- [29] Sachs, J.D.: *A new global effort to control malaria*. Sciences, Vol.298, num.5591, pag.122-124, 2002, American Association for the Advancement of Science.
- [30] Lashari, A.A. and Zaman, G.: *Global dynamics of vector-borne diseases with horizontal transmission in host population*. Computers & Mathematics with Applications, 2011, Elsevier.
- [31] Zbilut, J.P. and Marwan, N.: *The Wiener-Khinchin theorem and recurrence quantification*. Physics Letters A, Elsevier, Vol.372, num.44, pag.6622-6626, 2008, Elsevier.