



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MATEMÁTICAS Y  
DE LA ESPECIALIZACIÓN EN ESTADÍSTICA APLICADA

**MODELO MATEMÁTICO PARA INTERACCIONES MULTISEROTIPO  
DEL VIRUS DE DENGUE**

**TESIS**  
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:  
DOCTORA EN CIENCIAS

**PRESENTA:**  
NANCY LETICIA GONZÁLEZ MORALES

**DIRECTOR DE TESIS**  
DR. JORGE XICOTÉNCATL VELASCO HERNÁNDEZ  
INSTITUTO DE MATEMÁTICAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**MIEMBROS DEL COMITÉ TUTOR**  
DR. MARCOS AURELIO CAPISTRÁN OCAMPO  
CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN MATEMÁTICAS, A.C.

DR. MARCO ARIELI HERRERA VALDEZ  
FACULTAD DE CIENCIAS  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

CIUDAD DE MÉXICO, SEPTIEMBRE DE 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Todo tiene su tiempo,  
y todo lo que se quiere debajo del cielo tiene su hora*  
—Eclesiastés (3:1)

# Agradecimientos

*Financiamiento:*  
*BECA DOCTORADO CONACyT, CONACyT-SNI*  
*DGAPA-PAPIIT UNAM IN115720, IV100220*

Agradecimiento a mi asesor de tesis: Jorge Velasco. A los sinodales: David Baca, Esteban Abelardo Hernández, Ignacio Barradas, Mario Santana y Jorge Velázquez.

A mi asesor, Jorge Velasco, muchas gracias y aprecio por su apoyo, por las preguntas y los consejos. A mi comité tutorial: Marcos Capistrán y Marco Herrera por la revisión y recomendaciones. A Mayra Nuñez y a José Ramos por las charlas de investigación. También al Doctor Abba Gumel por sus observaciones.

Gracias por compartir sus conocimientos y su tiempo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Instituto de Matemáticas, UNAM-Juriquilla y al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por los recursos y apoyo económico.

# Agradecimientos personales

*Todo tiene su tiempo,  
y todo lo que se quiere debajo del cielo tiene su hora*  
—Eclesiastés (3:1)

Por sobre todo, agradezco al ser Infinito, Inmutable y Eterno, El sustentador del Universo: Adonai Dios, por ser la Luz en mi vida y en el camino para permitirme completar este trayecto.

En estas dimensiones, agradezco y dedico este trabajo a mis amados padres:  
Juan Manuel y Alejandra.

---

Agradecimientos:

Valor y respeto a mis padres, gracias por escucharme, alentarme y compartir sus bendiciones. A mis hermanos Alan y Danny por su valor y apoyo. A mis sobrinos: Leo Alex, Vanny Emmy, y Danielito, por las risas, juegos y abrazos.

A mi amigo Charles, quien ha compartido luz conmigo en los lugares inciertos. A mis amigos de vida: Faby, Mony, Ruth, Ali, Jendry, Lau, Lalo, Germán, Gustavo.

A los maestros y a los amigos con los que he coincidido en este espacio-tiempo. Con mucho aprecio y reconocimiento a mis Maestros: Juanita, en la secundaria, Laura Ortíz y Ernesto Rosales en la Facultad de Ciencias (UNAM), Jorge Velasco en el IMATE (UNAM).

A Quienes directa o indirectamente contribuyeron a mi formación académica y personal.

*Hago esto porque me agrada,  
y si hay al menos alguien que tome lo bueno,  
estoy agradecida.*

# Resumen

La dinámica de cocirculación de más de uno de los subtipos del virus de Dengue, denominados serotipos (DENV1-DENV4), en la población humana presenta varios patrones de ocurrencia en diferentes regiones del mundo. En algunos casos se observan brotes de infecciones por diferentes serotipos con alternancia entre un tipo y otro en distintos intervalos de tiempo. Mientras que, el tipo y orden en que suceden las infecciones desencadenan síntomas de la enfermedad de dengue que pueden ir desde síntomas leves como fiebre por dengue (DF), a severos, como dengue hemorrágico (DHF) o síndrome de choque por dengue (DSS). Estos aspectos llevan a preguntar sobre cuáles son, y cómo estudiar, las interacciones entre serotipos que se pueden asociar a reacciones del sistema inmunológico del hospedero y su efecto en la cocirculación de distintos serotipos.

La dinámica de transmisión del virus de dengue en la población humana se estudia principalmente con base en los factores: ecológicos, de características del virus y de la respuesta inmune del hospedero. Las interacciones entre serotipos se tratan como consecuencia de reacciones cruzadas generadas por el sistema inmunológico del hospedero. La similitud entre serotipos se denomina distancia. La distancia genética entre serotipos que se basa en comparaciones de su secuencia genómica indica que DENV2 con DENV4 son los serotipos más lejanos. Mientras que, la distancia antigénica que se mide mediante anticuerpos de neutralización indica que DENV1 con DENV2 son los serotipos más lejanos. Por otra parte, las secuencias de infecciones DENV1/DENV2 y DENV1/DENV3 son algunas de las secuencias relacionadas con síntomas severos de la enfermedad. Estas observaciones junto con la posible heterogeneidad en la transmisión de los serotipos motiva el planteamiento de un modelo matemático que incorpore tanto la historia de infecciones por distintos serotipos como los cambios en la susceptibilidad del hospedero debidos a infecciones previas. Así, al ser cuatro serotipos, se reportan infecciones primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, asociadas a individuos que se infectan por primera, segunda,

---

tercera o cuarta vez, respectivamente, por distintos serotipos. Esto, bajo la suposición de inmunidad completa después de la cuarta infección. En este sentido, es escasa la información sobre las secuencias de infecciones por distintos serotipos así como su relación con la gravedad de síntomas de la enfermedad.

Los modelos matemáticos clásicos sobre la transmisión de infecciones por distintos serotipos de dengue contemplan por lo regular dos serotipos, y en algunos casos hasta los cuatro, pero solamente hasta infecciones secundarias. En este sentido el enfoque matemático que propuesto en esta tesis para estudiar interacciones entre serotipos y su posible efecto en los patrones de cocirculación de distintos serotipos es el de tratar dichas interacciones a través de factores asociados a cambios en la susceptibilidad de los individuos a adquirir infecciones subsecuentes debidos a infecciones previas. Estos cambios en la susceptibilidad se incorporan en lo que se denomino tasas de reinfección, entendiendo reinfección en el sentido epidemiológico que incluye, además de infecciones por el mismo serotipo, infecciones subsecuentes por serotipos distintos. Para esto, se supone que las reacciones cruzadas en el proceso de reinfección posterior a una infección previa modifican la susceptibilidad del hospedero.

La formulación matemática del modelo presentado en esta tesis se concentra principalmente en cambios en la susceptibilidad del hospedero de acuerdo al tipo y orden en que ocurren las infecciones. El modelo matemático con estas características se obtiene de la reducción de variables de un modelo compartamental que contempla toda la secuencia de infecciones que puede experimentar un hospedero, desde una hasta cuatro tipos de infecciones. El modelo tiene cinco tipos de individuos susceptibles: Los susceptibles que no han experimentado infecciones (susceptibles *naive*) y aquellos individuos recuperados de alguno de los cuatro tipos de infección que son susceptibles a reinfecciones por otro tipo. Los infecciosos son de cuatro tipos, de acuerdo al serotipo de la última infección que hayan experimentado. Con esto, el modelo de interacciones para los cuatro serotipos de Dengue tiene 10 ecuaciones para la población humana y 5 ecuaciones para la población de mosquitos en contraste con las más de 100 ecuaciones en un modelo con compartimientos con secuencia completa de la historia de infecciones de los individuos. El costo de esta reducción es el número de parámetros para las tasas de reinfección. Estas tasas se representan como entradas de una matriz de  $4 \times 4$ , a la que llamo *Matriz de Reinfección*. Con esta matriz es posible incorporar las distancias genética y antigénica y su posible relación con cambios en la susceptibilidad del hospedero.

Así, las principales contribuciones al estudio de la dinámica de transmisión de dis-

---

tintos serotipos de dengue presentadas en esta tesis se dan en tres sentidos: primero, el planteamiento de un modelo de interacciones entre serotipos asociados a reacciones inmunológicas del hospedero; segundo, la demostración de que en este modelo, la estabilidad global del punto libre de la enfermedad depende de las tasas de reinfección; y tercero, la exploración por simulaciones numéricas de escenarios en los que se incorpora el posible efecto de distancia genética y antigénica entre serotipos, con dos tipos de reacciones cruzadas, de protección y de amplificación y heterogeneidad en las tasas de transmisión.

Además, la estructura del modelo permite explorar numéricamente, entre otras relaciones, el posible efecto en la dinámica de transmisión de qué pasaría si los serotipos más lejanos tuvieran tasas de reinfección más altas pero con tasas de transmisión más bajas con respecto a los otros. En este sentido, las simulaciones generadas con el modelo indican que, tanto protección como amplificación cruzada inducen patrones de alternancia en los brotes de infecciones por distintos serotipos. Algunas de estas simulaciones muestran que la amplificación cruzada en la reinfección puede inducir extinción de los serotipos con menor transmisibilidad. Las simulaciones también sugieren que bajo las hipótesis de que los serotipos más lejanos generan mayor susceptibilidad, dichos serotipos coexisten, mientras que los más cercanos ocurren después de intervalos más largos entre brotes de estos tipos.

En resumen, el modelo matemático de interacciones multiserotipo planteado en este trabajo es un medio para identificar y explorar distintas relaciones entre los serotipos de Dengue y su posible efecto en sus patrones de cocirculación. En particular, aquellas interacciones relacionadas a las distancias genética y antigénica entre serotipos, reacciones cruzadas y heterogeneidad en la transmisión.

# Abstract

Cocirculation dynamics of distinct dengue serotypes (DENV1-DENV4) in the human population exhibit various patterns in different regions of the world. In some places, there are alternating infection outbreaks caused by different serotypes in distinct periods. Whereas, the type and order in the occurrence of the infections trigger a variety of disease symptoms, from mild (DF) to severe outcomes such as dengue hemorrhagic fever (DHF) or dengue shock syndrome (DSS). These observations lead us to question what type and how to study serotype interactions can be associated with immune host responses and their effect on the cocirculation patterns of different serotypes.

The transmission dynamics of dengue disease in the human population are mainly addressed by: ecological, viral, and host characteristics. Interactions between serotypes can be studied as consequences of cross-reactions elicited by the host immune system. Whereas, the similarity between serotypes is referred to as the distance between them. Genetic serotype distance that is based on genomic sequence comparisons indicates that DENV2 with DENV4 are the most distant. Whereas, an antigenic distance that is measured by non-neutralizing titers indicates that DENV1 with DENV2 is the most distant pair. On another hand, DENV1/DENV2 and DENV1/DENV3 are some of the infection sequences associated with severe Dengue. These observations along with the possible serotype transmission heterogeneity lead us to pose a mathematical model that incorporates not only the history of infections but also changes in the host susceptibility due to previous infections. Thus, the four serotypes allow having primary, secondary, tertiary, and quaternary infections associated with individuals infected the first, second, third, and fourth time, respectively, by different serotypes, under the assumption of full immunity after the four infections. In this sense, detectable infection cases procedures limit to account for the type and order of infections as well as their possible relationships with the symptoms infection outcome.

---

Classical mathematical models for dengue serotype transmission dynamics study incorporate two serotypes, and others account for four serotypes, but up to secondary infections. In this thesis, I present a mathematical approach to study dengue serotype interactions and their possible effect on serotype patterns cocirculation based on parameters associated with changes in the host susceptibility due to previous infections. I incorporate these changes in the reinfection rates, referring to reinfection as an epidemiological term that allows, besides reinfections by the same serotype, subsequent infections by different serotypes. To do so, I assume those cross-reactions elicited by the host immune system trigger changes in host susceptibility to acquire reinfections.

The mathematical model presented in this work is focused on host susceptibility changes that account for the order and type of infections. The model is built based on the reduction of variables of a compartmental model which has the possible sequence of infections a host can acquire from one up to four infections. The resulting model has five types of susceptible individuals: susceptibles naive and recovered individuals from a previous infection which are still susceptible to reinfection by another serotype. The infectious individuals are four types according to their last infection type. Thus, this model for serotype interactions has ten equations for the human population and five for the mosquito population in contrast with more than 100 equations of a compartmental model that accounts for all the history of infections. The trade-off of this reduction is the number of reinfection parameters. These rates are represented as the entries of a matrix, that I refer to as *Reinfection Matrix*, with dimensions  $4 \times 4$ . With this reinfection matrix approach is possible to incorporate genetic and antigenic serotype distances and their possible relationships with susceptibility host changes.

Thus, the main contributions to the study of dengue serotype transmission dynamics described in this theses are in three aspects: first, the model approach of serotype interactions is based on host immune reactions, second, the proof that in this model the global asymptotic stability of the disease free equilibrium depends on the reinfection rates, and third, numerical simulations to explore scenarios that account for the possible hypothesis related to the effect of genetic and antigenic serotype distances combined with the cross reaction types (protection and enhancement) and heterogeneity in transmission rates.

Besides, the model allows us to explore numerically, among other relationships, a possible effect of what would happen if the most distant serotypes had higher reinfection rates but lower transmission rates. In this sense, the numerical simulations presented here

---

show that protection and cross-enhancement induce alternating patterns in the infection outbreaks by different serotypes. Some of these simulations show that enhancement in reinfection can lead to the extinction of serotypes with lower transmission rates. Numerical simulations also suggest that under the hypothesis that the most distant serotypes induce higher reinfection rates, these serotypes coexist, whereas infections by the closest serotypes occur after longer time intervals between infection outbreaks caused by them.

In summary, the mathematical model for multiserotype interactions described in this thesis is a resource to further explore possible relationships between dengue serotypes and their cocirculation patterns. In particular, those interactions related to genetic and antigenic distance, cross reactions and transmission heterogeneity.

# Índice general

<b>1. Introducción</b>	<b>2</b>
1.1. Dengue . . . . .	3
1.2. Planteamiento de problema . . . . .	14
1.3. Objetivos . . . . .	17
1.4. Plan de tesis . . . . .	19
<b>2. Marco de referencia: Modelos multiserotipo de dengue</b>	<b>20</b>
2.1. Coexistencia de serotipos de dengue . . . . .	22
2.2. Amplificación dependiente de anticuerpos . . . . .	23
2.3. Distancia entre serotipos . . . . .	24
2.4. Modelos para cuatro serotipos . . . . .	30
2.5. Modelos multiserotipo de dengue con distancia antigenica . . . . .	32
<b>3. Modelo de interacciones multiserotipo</b>	<b>35</b>
3.1. Modelo multiserotipo con secuencia de infecciones . . . . .	36
3.1.1. Modelo multiserotipo con secuencia de infecciones para dos serotipos	37
3.1.2. Modelo multiserotipo con secuencia de infecciones para cuatro se- rotipos . . . . .	42
3.2. Modelo de interacciones multiserotipo . . . . .	45
3.2.1. Modelo multiserotipo de interacciones entre dos serotipos . . . . .	47
3.2.2. Modelo multiserotipo de interacciones entre cuatro serotipos . . . . .	54
<b>4. Análisis Cualitativo del modelo</b>	<b>62</b>
4.1. Propiedades del modelo autónomo . . . . .	65
4.2. Estabilidad del Punto de equilibrio libre de la enfermedad . . . . .	70

4.2.1. Estabilidad Local . . . . .	70
4.2.2. Estabilidad Global . . . . .	72
4.3. Existencia de puntos de equilibrio endémicos en las paredes del cono positivo $\mathbf{R}_+^{13}$ . . . . .	80
4.3.1. Existencia de puntos de equilibrio con un sólo tipo de infección . . .	82
<b>5. Interacciones entre Serotipos</b>	<b>85</b>
5.1. Reacciones inmunológicas cruzadas . . . . .	86
5.2. Interacciones entre serotipos . . . . .	86
5.3. Matriz de reinfecciones . . . . .	87
5.4. Distancia entre serotipos . . . . .	87
5.4.1. Distancia genética vs distancia antigénica . . . . .	89
5.5. Jerarquía entre serotipos . . . . .	91
5.6. Escenarios de interacciones entre serotipos de dengue . . . . .	94
<b>6. Simulaciones: Interacciones entre serotipos</b>	<b>96</b>
6.1. Resumen del modelo . . . . .	97
6.2. Escenarios de interacciones entre serotipos de dengue . . . . .	99
6.3. Caso I: Reinfección con transmisión homogénea. . . . .	104
6.4. Caso II: Reinfección con transmisión heterogénea . . . . .	108
6.5. Caso III: Reinfección con transmisión homogénea (números reproductivos más altos) . . . . .	112
6.6. Caso IV: Reinfección con transmisión heterogénea (números reproductivos más altos) . . . . .	116
<b>7. Resultados</b>	<b>120</b>
7.1. Planteamiento del modelo multiserotipo . . . . .	121
7.2. Propiedades cualitativas del modelo autónomo . . . . .	122
7.3. Interacciones multiserotipo . . . . .	124
7.4. Simulaciones . . . . .	126
<b>8. Conclusiones y discusión</b>	<b>129</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>134</b>

# Índice de cuadros

1.1. Sucesión de infecciones asociadas a DHF. Cuba, Brasil y El Salvador [38]. Sucesión de infecciones de mayor a menor frecuencia en asociaciones a DHF en Tailandia [57], Vietnam [7]. . . . .	10
3.1. Descripción de parámetros generales usados en los modelos de este Capítulo [27, 31, 26, 74]. . . . .	41
3.2. Cambios de variable para obtener el modelo con niveles de infección a partir del modelo con secuencia de infecciones para dos serotipos 3.2. El subíndice indica última infección o recuperación y el superíndice indica número de infecciones que un individuo ha experimentado en total. . . . .	47
3.3. Cambios de variable para obtener el modelo de interacciones multiserotipo a partir del modelo con niveles de infección para dos serotipos 3.3. El subíndice indica última infección o recuperación y el superíndice indica número de infecciones que un individuo ha experimentado en total. . . . .	49
3.4. Resumen de reducción de variables y parámetros. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.3) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.4). . . . .	52
3.5. Comparación del número de variables en los modelos. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.3) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.4). . . . .	52

3.6.	Comparación del número de parámetros de los modelos. Descripción de parámetros generales se muestran en la Tabla 3.1. La cantidad de parámetros de reinfección $r_i^j$ es 4 al tomar en cuenta posibles reinfecciones por el mismo serotipo. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.3) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.4). . . . .	53
3.7.	Fuerzas de infección para cada modelo de dos serotipos. Descripción de parámetros generales se muestran en la Tabla 3.1. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.3) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.4). . . . .	53
3.8.	Cambios de variable para obtener el modelo con niveles de infección a partir del modelo con secuencia de infecciones para dos serotipos 3.2. El subíndice indica última infección o recuperación y el superíndice indica número de infecciones que un individuo ha experimentado en total. Notation: $\mathcal{S}_4 \setminus i$ ; = $\mathcal{S}_4 \setminus \{i\}$ , $i, j, k, l$ todos diferentes. . . . .	55
3.9.	Cambios de variable para obtener el modelo de interacciones multiserotipo a partir del modelo con niveles de infección para cuatro serotipos 3.5. El subíndice indica última infección o recuperación y el superíndice indica número de infecciones que un individuo ha experimentado en total. . . . .	57
3.10.	Comparación del número de variables de los modelos. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.5) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.6). . . . .	59
3.11.	Comparación de los parámetros de los modelos. Descripción de parámetros generales se muestran en la Tabla 3.1. La cantidad de parámetros de reinfección $r_i^j$ es 16 al tomar en cuenta posibles reinfecciones por el mismo serotipo. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.5) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.6). . . . .	60

3.12. Comparación de Fuerzas de infección para los distintos modelos. Descripción de parámetros generales se muestran en la Tabla 3.1. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.5) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.6). . . . .	60
4.1. Notación vectorial para simplificar notación de subíndices y uso de producto interior para indicar productos entre las variables y los parámetros respectivos. . . . .	64
4.2. Ecuaciones y ceroquinas del sistema (4.8). . . . .	80
5.1. Porcentaje de similaridad genética medida de porcentaje de coincidencia de nucleotidos en la secuencia genética de los cuatro serotipos [17]. Cada porcentaje representa el promedio de al menos cinco experimentos. A mayor porcentaje, mayor similaridad entre serotipos, y por tanto menor distancia genética entre ellos. Esta Tabla muestra relaciones de distancia no simétricas, donde $d_1^4 < d_3^4 < d_1^2 < d_1^3 < d_2^3 < d_2^4$ , sin embargo $d_3^1 > d_3^2 = d_4^2 > d_2^1 > d_4^3 > d_4^1$ . . . . .	90
5.2. Distancia antigénica promedio entre serotipos ( $\log_2$ de la medición de títulos) para los subtipos de cada serotipo [13]. En este caso, a mayor valor, mayor distancia entre serotipos. Esta Tabla muestra relaciones de distancia no simétricas, donde $d_3^4 < d_2^4 < d_2^3 < d_1^4 < d_1^3 < d_1^2$ , pero $d_4^2 > d_2^1 > d_3^2 > d_4^2 > d_3^1 > d_4^1$ . . . . .	90
5.3. Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética $\mathcal{R}$ para protección y amplificación como se indica: Las tasas de reinfeción cumplen que $r_1^4 < r_3^4 < r_1^2 < r_1^3 < r_2^3 < r_2^4$ 5.1. Los intervalos considerados para las tasas de reinfeción son $[0, 1]$ , para protección, y $[1, 2]$ para amplificación [6]. . . . .	91
5.4. Matrices de Reinfeción basadas en distancia antigénica $\mathcal{R}$ para protección y amplificación. Las tasas de reinfeción cumplen que $r_3^4 < r_2^4 < r_2^3 < r_1^4 < r_1^3 < r_1^2$ . Los intervalos considerados para las tasas de reinfeción son $[0, 1]$ , para protección, y $[1, 2]$ para amplificación [6]. . . . .	91

5.5. La suma de cada columna de las Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética  $\mathcal{R}$  muestran la jerarquía de reinfeción  $\mathbf{h}_i$  para cada serotipo. Las tasas de reinfeción satisfacen:  $r_1^4 < r_3^4 < r_1^2 < r_1^3 < r_2^3 < r_2^4$  y la jerarquía de reinfeción obtenida para dicha matriz es  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$  es la jerarquía de Reinfeción obtenida. . . . . 92

5.6. La suma de cada columna de las Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética  $\mathcal{R}$  muestran la jerarquía de reinfeción  $\mathbf{h}_i$  para cada serotipo. Las tasas de reinfeción satisfacen:  $r_3^4 < r_2^4 < r_2^3 < r_1^4 < r_1^3 < r_1^2$  y la jerarquía de reinfeción obtenida para dicha matriz es  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$  es la jerarquía de Reinfeción obtenida. . . . . 93

6.1. El rango de los parámetros se obtuvo de [54]. Por otra parte, las tasas de ingreso a las clases de susceptibles, y a recuperación completa son  $\gamma_i^w = r_i^w g_i$   $g_i^r = (1 - r_i^w)$  de modo que  $\gamma_i^w + \gamma_i^r = \gamma_i$ . El valor base que se toma es  $r_i^w = 0.9$ . 98

6.2. Reinfeción basada en distancia genética Matrices de Reinfeción  $\mathcal{R}$  para protección y amplificación. Las tasas de reinfeción satisfacen  $r_1^4 < r_3^4 < r_1^2 < r_1^3 < r_2^3 < r_2^4$ . Jerarquía de Reinfeción por serotipo  $\mathbf{h}_i$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$  gives  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$ . . . . . 101

6.3. Reinfeción basada en distancia antigénica Matrices de Reinfeción  $\mathcal{R}$  para protección y amplificación. Las tasas de reinfeción satisfacen  $r_3^4 < r_2^4 < r_2^3 < r_1^4 < r_1^3 < r_1^2$ . Jerarquía de Reinfeción por serotipo  $\mathbf{h}_i$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$  gives  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$ . . . . . 101

6.4. Jerarquía de Reinfeción por serotipo  $\mathbf{h}_i$  para cada serotipo  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . La jerarquía obtenida para la Matriz de Reinfeción basada en distancia genética es  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$ . La jerarquía obtenida para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica es  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$ . . . . . 101

6.5. Tasas de transmisión y números reproductivos para los casos I, II, III, IV. La jerarquía obtenida para la Matriz de Reinfeción basada en distancia genética es  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$ , para protección  $[\mathbf{h}_i] = [2, 2.6, 2.3, 2.1]$ , y para amplificación  $[\mathbf{h}_i] = [5, 5.6, 5.3, 5.1]$ . La jerarquía obtenida para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica es  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$ , para protección  $[\mathbf{h}_i] = [2.7, 2.3, 2.1, 1.9]$ , y para amplificación  $[\mathbf{h}_i] = [5.7, 5.3, 5.1, 4.9]$ . . . . . 103

# Índice de figuras

1.1. Distribución de serotipos de dengue en América (1990 a 2013) <a href="http://www.paho.org-indicadores-dengue">www.paho.org-indicadores-dengue</a> [2]. . . . .	4
1.2. Incidencia de casos de Dengue en México (1980 a 2021) <a href="http://www.paho.org-indicadores-dengue">www.paho.org-indicadores-dengue</a> [2]. . . . .	5
1.3. Número de casos acumulados anualmente de infecciones de cada serotipo. (a) Datos de infecciones en México [25], <a href="http://www.gob.mx-panorama">www.gob.mx-panorama</a> epidemiológico de dengue 2020 [3], (b) Datos de infecciones en niños registrados en Queen Sirikit National Institute of Child Health in Bangkok, Tailandia [60], (c) Datos de Iquitos Perú [1], (d) Datos de San Juan Brasil (datos de Iquitos y San Juan obtenidos de <a href="http://www.dengueforecasting.noaa.gov">www.dengueforecasting.noaa.gov</a> [1]). . . . .	6
1.4. Número de casos acumulados anualmente de infecciones de cada serotipo. (a) Datos de infecciones en México [25], [3], (b) Datos de infecciones en niños registrados en Queen Sirikit National Institute of Child Health in Bangkok, Tailandia [60], (c) Datos de Iquitos Perú [1], (d) Datos de San Juan Brasil [1]. . . . .	8
2.1. Matriz de distancia antigénica de genotipos tomada de [13]. Los valores indican el logaritmo de la cantidad de títulos de anticuerpos de neutralización medidos experimentalmente al contrastar distintos genotipos de cada serotipo del virus de Dengue (Fórmula 2.12) [13]. A mayor valor en la entrada de la matriz, mayor distantes son los serotipos. . . . .	33
3.1. Modelo compartamental con secuencia de infecciones para dos serotipos. . . . .	38
3.2. Modelo compartamental para cuatro serotipos. El Símbolo * indica que se continúa con los respectivos subíndices. . . . .	43

3.3.	Diagrama compartamental de modelo con niveles de infección para dos serotipos. . . . .	48
3.4.	Diagrama compartamental de modelo de interacciones mediante reinfección entre dos serotipos. . . . .	51
3.5.	Modelo con cuatro niveles de infección para infecciones por cuatro serotipos (el superíndice indica infecciones primarias, hasta cuaternarias). . . . .	55
3.6.	Diagrama compartamental de modelo de interacciones mediante reinfección entre cuatro serotipos. . . . .	58
6.1.	Diagrama de compartimientos del modelo (6.1). . . . .	97
6.2.	Representación de la comparación entre reinfección y transmisión mediante valores de jerarquía de reinfección y los números reproductivos. Los subíndices indican el número de serotipo $i \in \{1, \dots, 4\}$ . (A) Comparaciones para la Reinfección basada en distancia genética. (B) Comparaciones para la Reinfección basada en distancia antigénica. Valores específicos se muestran en la Tabla. 6.4. . . . .	100
6.3.	Series de Tiempo de infecciones indicadas anualmente ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ), durante 50 años después de 50 años de tiempo de dinámica transitoria (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfección basada en distancia genética (A) y (B). Reinfección basada en distancia antigénica (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Condiciones iniciales $S_0 = 1, U_i = 1/10^5, W_i = 0, R = 0, S_v = 1, V_i = 0$ para toda $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Los parámetros de transmisión son $\alpha_i = 0.1$ y $\beta_i = 0.4$ , para toda $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ que dan números reproductivos $R_{0i} = 1.97$ para toda $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Parámetros de reinfección como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1. . . . .	105
6.4.	Casos acumulados de infecciones (por año) ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para 50 años después de 50 años de periodo transitorio (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfección basada en distancia genética (A) y (B). Reinfección basada en distancia antigénica (C) y (D). Los parámetros de transmisión son $\alpha_i = 0.1$ y $\beta_i = 0.4$ , para toda $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ que dan números reproductivos $R_{0i} = 1.97$ para toda $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Matriz de Reinfección basada en distancia antigénica (C) y (D). Parámetros de reinfección como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1. . . . .	106

6.5. Transformada de Fourier de series de tiempo (casos semanales) de infecciones ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para un periodo de 50 años después de 50 años de dinámica transitoria (no calculada). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Los parámetros de transmisión son  $\alpha_i = 0.1$  y  $\beta_i = 0.4$ , para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  que dan números reproductivos  $R_{0i} = 1.97$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Parámetros de reinfeción como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1. . . . . . 107

6.6. Series de Tiempo de infecciones indicadas anualmente ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ), durante 50 años después de 50 años de tiempo de dinámica transitoria (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Condiciones iniciales  $S_0 = 1, U_i = 1/10^5, W_i = 0, R = 0, S_v = 1, V_i = 0$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . para Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética,  $[\alpha_i] = [0.25, 0.10, 0.15, 0.20]$  y  $[\beta_i] = [0.55, 0.40, 0.45, 0.50]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.67, 1.97, 2.57, 3.13]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica,  $[\alpha_i] = [0.10, 0.15, 0.20, 0.25]$  y  $[\beta_i] = [0.40, 0.45, 0.50, 0.55]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [1.97, 2.57, 3.13, 3.67]$  con  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1. . . . . . 109

6.7. Casos acumulados de infecciones (por año) ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para 50 años después de 50 años de periodo transitorio (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Para Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética,  $[\alpha_i] = [0.25, 0.10, 0.15, 0.20]$  y  $[\beta_i] = [0.55, 0.40, 0.45, 0.50]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.67, 1.97, 2.57, 3.13]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.10, 0.15, 0.20, 0.25]$  y  $[\beta_i] = [0.40, 0.45, 0.50, 0.55]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [1.97, 2.57, 3.13, 3.67]$  con  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1. . . . . 110

6.8. Transformada de Fourier de series de tiempo (casos semanales) de infecciones ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para un periodo de 50 años después de 50 años de dinámica transitoria. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Para Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética,  $[\alpha_i] = [0.25, 0.10, 0.15, 0.20]$  y  $[\beta_i] = [0.55, 0.40, 0.45, 0.50]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.67, 1.97, 2.57, 3.13]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica,  $[\alpha_i] = [0.10, 0.15, 0.20, 0.25]$  y  $[\beta_i] = [0.40, 0.45, 0.50, 0.55]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [1.97, 2.57, 3.13, 3.67]$  con  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1. . . . . 111

- 6.9. Series de Tiempo de infecciones indicadas anualmente ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ), durante 50 años después de 50 años de tiempo de dinámica transitoria (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Condiciones iniciales  $S_0 = 1, U_i = 1/10^5, W_i = 0, R = 0, S_v = 1, V_i = 0$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Los parámetros de transmisión son homogénea:  $\alpha_i = 0.2$  y  $\beta_i = 0.8$ , que dan  $[R_{0i}] = [3.95]$  para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1. . . . . 113
- 6.10. Casos acumulados de infecciones (por año) ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para 50 años después de 50 años de periodo transitorio. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética con tipo de reacción cruzada: (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Los parámetros de transmisión son homogénea:  $\alpha_i = 0.2$  y  $\beta_i = 0.8$ , que dan  $[R_{0i}] = [3.95]$  para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1. . . . . 114
- 6.11. Transformada de Fourier de series de tiempo (casos semanales) de infecciones ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para un periodo de 50 años después de 50 años de dinámica transitoria. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética con tipo de reacción cruzada: (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Los parámetros de transmisión son homogénea:  $\alpha_i = 0.2$  y  $\beta_i = 0.8$ , que dan  $[R_{0i}] = [3.95]$  para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1. . . . . 115

- 6.12. Series de Tiempo de infecciones indicadas anualmente ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ), durante 50 años después de 50 años de tiempo de dinámica transitoria (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Condiciones iniciales  $S_0 = 1, U_i = 1/10^5, W_i = 0, R = 0, S_v = 1, V_i = 0$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . para reinfeción basada en distancia genética:  $[\alpha_i] = [0.35, 0.20, 0.25, 0.30]$  y  $[\beta_i] = [0.80, 0.65, 0.70, 0.75]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [5.23, 3.56, 4.14, 4.69]$  para los cuales  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . para reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.20, 0.25, 0.30, 0.35]$  y  $[\beta_i] = [0.65, 0.70, 0.75, 0.80]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.56, 4.14, 4.69, 5.23]$  para los cuales  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1. . . . . 117
- 6.13. Casos acumulados de infecciones (por año) ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para 50 años después de 50 años de periodo transitorio. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética con tipo de reacción cruzada: (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Para reinfeción basada en distancia genética:  $[\alpha_i] = [0.35, 0.20, 0.25, 0.30]$  y  $[\beta_i] = [0.80, 0.65, 0.70, 0.75]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [5.23, 3.56, 4.14, 4.69]$  para los cuales  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.20, 0.25, 0.30, 0.35]$  y  $[\beta_i] = [0.65, 0.70, 0.75, 0.80]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.56, 4.14, 4.69, 5.23]$  para los cuales  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1. . . . . 118

6.14. Transformada de Fourier de series de tiempo (casos semanales) de infecciones ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para un periodo de 50 años después de 50 años de dinámica transitoria. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética con tipo de reacción cruzada: (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Para Matriz de Reinfeción basada en distancia genética:  $[\alpha_i] = [0.35, 0.20, 0.25, 0.30]$  y  $[\beta_i] = [0.80, 0.65, 0.70, 0.75]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [5.23, 3.56, 4.14, 4.69]$  para los cuales  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.20, 0.25, 0.30, 0.35]$  y  $[\beta_i] = [0.65, 0.70, 0.75, 0.80]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.56, 4.14, 4.69, 5.23]$  para los cuales  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1. . . . . . 119



# Capítulo 1

## Introducción

*All we have to decide is what to do with the time that is given us*

—Gandalf, The Lord of the Rings

El planteamiento más utilizado en la modelación matemática de transmisión de enfermedades infecciosas parte de interacciones entre las poblaciones de susceptibles e infecciosos. Muchos de estos modelos consideran compartimientos o distintas clases de individuos, por ejemplo, individuos susceptibles *naive*, infectados en periodo de latencia, los cuales han adquirido la infección pero permanecen en un periodo en el que aún no son capaces de transmitirla, posteriormente se convierten en infecciosos. Así, después de un periodo de infecciosidad, los individuos pasan al compartimiento de recuperados (o removidos de la cadena de transmisión). Esta descripción es básicamente la estructura del modelo clásico compartimental, denominado *SIR*, susceptibles, infecciosos y recuperados. Las enfermedades transmitidas por vectores, son aquellas en las que organismos vivos pueden transmitir enfermedades infecciosas entre personas, o de animales a personas. Muchos de esos vectores son insectos hematófagos (que se alimentan de sangre) que adquieren microorganismos patógenos al alimentarse con la sangre de un portador infectado (persona o animal), y posteriormente los inoculan a un potencial portador al alimentarse [4].

De las enfermedades transmitidas por vector, los casos de dengue se estiman en 390 millones de infecciones al año [4], se estima que la mayor parte de las infecciones presentan

síntomas leves o moderados lo cual genera un subreportaje en el número de infecciones.

Por otra parte, las interacciones entre los serotipos en términos de la respuesta inmune del hospedero, indican variaciones en la severidad de los síntomas y muestran correlación entre casos severos (dengue hemorrágico) con infecciones secundarias, es decir, en la segunda infección del hospedero [43, 40]. Sin embargo, en el tiempo en el que dicha investigación se realizó, no se incluyeron asociaciones entre los tipos de severidad con los tipos de virus, denominados serotipos, del virus. Así, uno de los principales temas de interés en el estudio de la transmisión de la enfermedad de dengue es identificar interacciones entre los cuatro serotipos del virus de dengue y su posible efecto en la susceptibilidad del hospedero.

A continuación presento algunos aspectos principales sobre la enfermedad del dengue en términos epidemiológicos, clínicos e inmunológicos y posteriormente el planteamiento y objetivos que se desarrollan en esta tesis.

### 1.1. Dengue

El dengue es una enfermedad transmitida por mosquitos que se ha propagado rápidamente en muchas regiones del mundo en los últimos años. El virus del dengue se transmite por mosquitos hembra principalmente de la especie *Aedes aegypti* y, en menor grado, de *A. albopictus*. Estos mosquitos también transmiten la fiebre chikungunya, la fiebre amarilla y la infección por el virus de Zika. La enfermedad está muy extendida en los trópicos, con variaciones locales en el riesgo que dependen en gran medida del clima y la rápida urbanización [4]. El causante del dengue es un virus de la familia Flaviviridae del que actualmente se conocen cuatro serotipos distintos: DENV1, DENV2, DENV3 y DENV4.

Los primeros reportes de casos de dengue se reportaron entre 1779 y 1789 en Asia, África y América del Norte. Sin embargo, registros de enfermedades con sintomatología similar a la producida por el virus de dengue se estiman desde 265-420 D.C en dinastías chinas. El primer caso conocido de fiebre hemorrágica por dengue se registró en Filipinas en 1953. Mientras que el orden de aparición de los serotipos de dengue en América es: DENV1 en 1977, DENV2 en 1981, DENV4 1981 y DENV3 en 1994 [35]. En 1981 se registra el primer caso de DHF debido a DENV2 en Cuba [38]. Y en México, el primer registro de fiebre por dengue fue en 1978, aparición de DENV2 en 1981, DENV4 en 1982 y DENV3 en 1995. Primer caso de DHF en 1984 [20]. La distribución geográfica de serotipos

## 1.1. DENGUE

en América de 1990 a 2013 se muestra en la Figura 1.1.

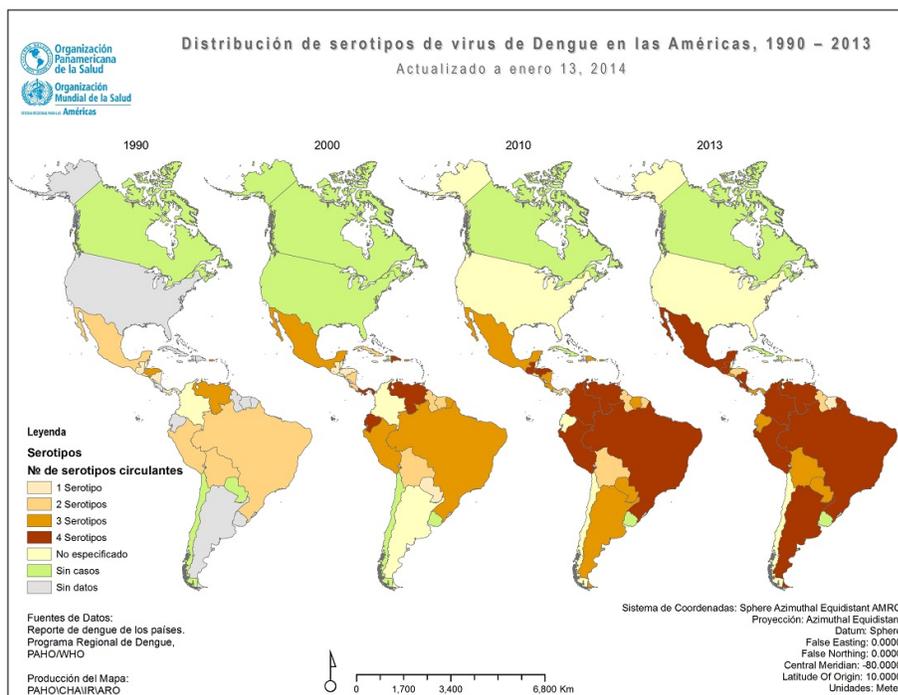


Figura 1.1: Distribución de serotipos de dengue en América (1990 a 2013) [www.paho.org/indicadores-dengue](http://www.paho.org/indicadores-dengue) [2].

En particular, la incidencia de casos por enfermedad de dengue en México tuvo un aumento considerable a partir de 2010 con respecto a los años anteriores (Figura 1.2). Los datos disponibles sobre casos de infecciones por distintos serotipos muestran patrones de ocurrencia que varían con respecto al lugar geográfico y dependen de la forma de recopilación de los datos [54]. En México por ejemplo, se reporta principalmente el número total de infecciones por dengue y no todos tienen identificación de serotipo causante de la infección. Así, con registros de número de casos (al año) en México se observa mayor número de casos de DENV2 seguido de DENV3 y muy pocos casos de DENV4 y DENV1 entre 2000 y 2004 [25].

En Perú se registró mayor número de casos por DENV1 (2000-2003) pero con una disminución en el resto del periodo en el que se presentó un mayor número de casos por DENV3 y DENV4 solamente entre 2008-2009 [68].

## 1.1. DENGUE

---

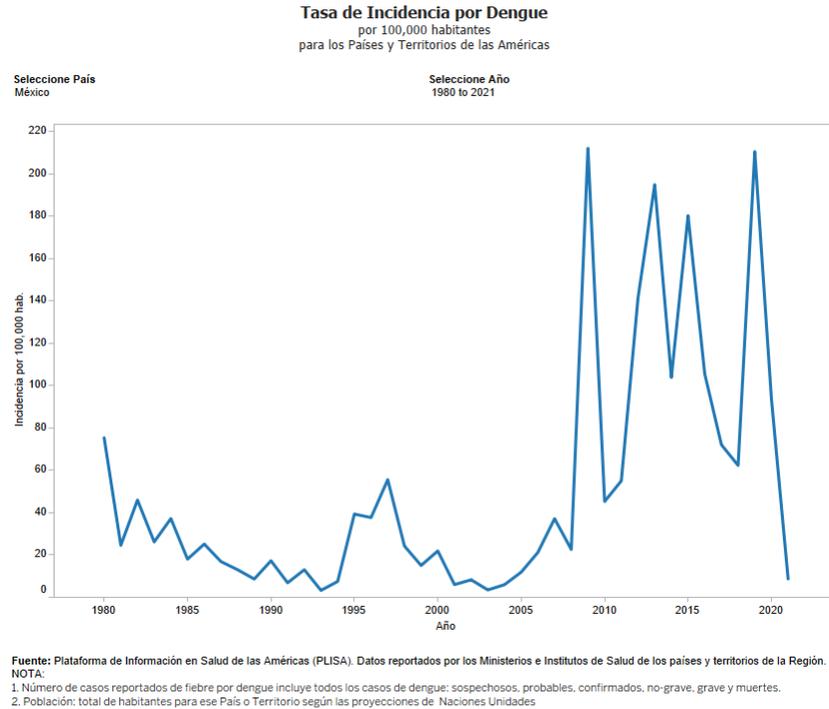


Figura 1.2: Incidencia de casos de Dengue en México (1980 a 2021) [www.paho.org-indicadores-dengue](http://www.paho.org-indicadores-dengue) [2].

En Brasil, se observa mayor porcentaje de casos por DENV3 seguido por DENV2 y pocos casos de DENV1 entre 2000 y 2002, posteriormente hubo un mayor porcentaje de casos por DENV2 (2003-2007), seguido de mayor porcentaje por DENV1 entre 2007-2009. Mientras que, la distribución de serotipos en distintos países de América Latina se describe en [66]. En Tailandia, a diferencia de los países en América se presenta un mayor número de infecciones graves en niños, en este caso, los estudios fueron realizados en hospitales con atención a niños [60]. Los datos obtenidos de estos estudios muestran ocurrencia de los cuatro serotipos durante el periodo (2000-2009). Las series de tiempo que del número de casos por serotipo reportadas en cada base de datos de los países: México, Perú, Brasil y Tailandia muestran diferentes patrones de ocurrencia: en México, aunque el registro es anual, se observa un mayor número de casos por DENV3 entre 1995 y 2000, posteriormente entre 2005 y 2015 las infecciones por DENV1 y DENV2 son las de

## 1.1. DENGUE

mayor número de casos. En Bangkok, Tailandia, el registro bisemanal de casos muestra cocirculación de DENV1 hasta DENV4 durante la mayor parte del periodo entre 1975 y 2010, observándose también mayor número de casos de DENV1 entre 2000 y 2010. Por otra parte, en Iquitos, DENV3 es el tipo de infecciones con mayor ocurrencia entre 2002 y 2008, siendo aparentemente desplazado por DENV4 en 2009. Finalmente, en San Juan Brasil se observa cocirculación de DENV1, DENV2 y DENV4 durante 1990 y 2000, con su posterior declive y aumento de DENV3 en el periodo 2000-2006, en el cual nuevamente vuelven a ocurrir infecciones por DENV1. Estas cuatro series de tiempo se muestra en la Figura 1.3.

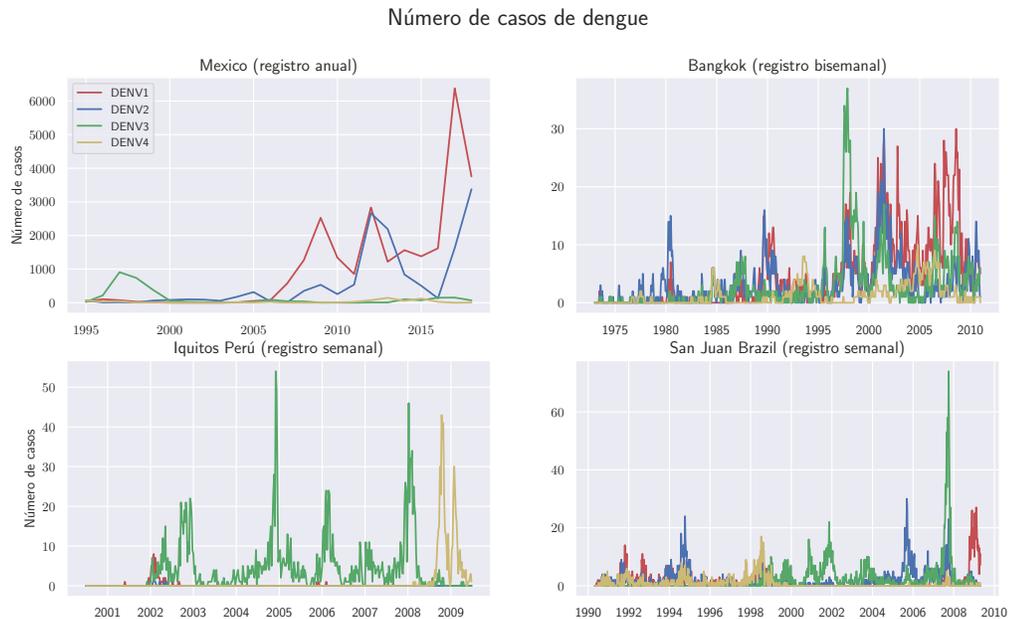


Figura 1.3: Número de casos acumulados anualmente de infecciones de cada serotipo. (a) Datos de infecciones en México [25], [www.gob.mx-panorama](http://www.gob.mx-panorama) epidemiológico de dengue 2020 [3], (b) Datos de infecciones en niños registrados en Queen Sirikit National Institute of Child Health in Bangkok, Tailandia [60], (c) Datos de Iquitos Perú [1], (d) Datos de San Juan Brasil (datos de Iquitos y San Juan obtenidos de [www.dengueforecasting.noaa.gov](http://www.dengueforecasting.noaa.gov) [1]).

Tres de los aspectos importantes a tener en cuenta en el estudio de transmisión por serotipos son: (1) La disponibilidad de los datos con distinción de serotipos, (2) el tipo de población de registro de los datos y (3) La frecuencia con que se registran y presentan los datos. Por simplicidad, en este trabajo, se denomina como cocirculación de serotipos a la ocurrencia de infecciones por más de un serotipo durante un mismo intervalo de tiempo. Así, la distinción en intervalos de tiempo en el registro de infecciones por serotipos de dengue, los datos acumulados anualmente de los lugares mencionados muestran cocirculación de los cuatro serotipos durante ciertos intervalos de tiempo con distintas proporciones. En México los casos más abundantes son por DENV2 y por DENV1 según registros reportados anualmente en la población de México (este reporte no está estratificado por edades). En Bangkok los registros fueron realizados bisemanalmente en niños del Hospital pediátrico Queen Sirikit National Institute of Child Health. En Iquitos Perú y San Juan Brazil los registros son semanales, y no distinguen edad de la población. En Iquitos se observa desplazamiento de DENV1 y los pocos casos de DENV2 por DENV3 entre 2003 y 2007, con un posterior incremento de DENV4 en 2007. Estos casos acumulados se muestran en la Figura 1.4. Los patrones observados en la incidencia por cada serotipo indican principalmente que: (a) un sólo serotipo representa la mayor cantidad de casos acumulados (DENV3 es dominante en México durante 1995-2000 y en Iquitos durante 2003-2007 aproximadamente), (b) dos o más serotipos representan mayor número de casos acumulados durante intervalos de tiempo prolongados, (DENV1 y DENV2 ocurren en México a partir de 2010, mientras que en San Juan Brasil y Bangkok ocurren casos de todos los serotipos por casi todo el periodo mostrado).

Además, los datos registrados indican individuos a quienes se realizó un examen clínico para identificar el tipo de infección es importante revisar las posibles características clínicas de la enfermedad. Así que, para tratar reinfecciones por distintos serotipos de dengue uso la terminología de infecciones primarias para indicar la primera infección de los individuos causada por alguno de los serotipos, mientras que las infecciones secundarias se refieren a las segundas infecciones por distinto serotipo, aunque estas infecciones también pueden ser causadas por subtipos del mismo serotipo, por ejemplo un estudio en niños de nicaragua mostró casos de reinfecciones por el mismo serotipo [73], mientras que en Iquitos Perú, se presentaron reinfecciones homotípicas causadas por el genotipo Asiático-americano DENV2 durante 2010-2011 después de infecciones por el genotipo americano

## 1.1. DENGUE

---

Casos acumulados (por año) de dengue

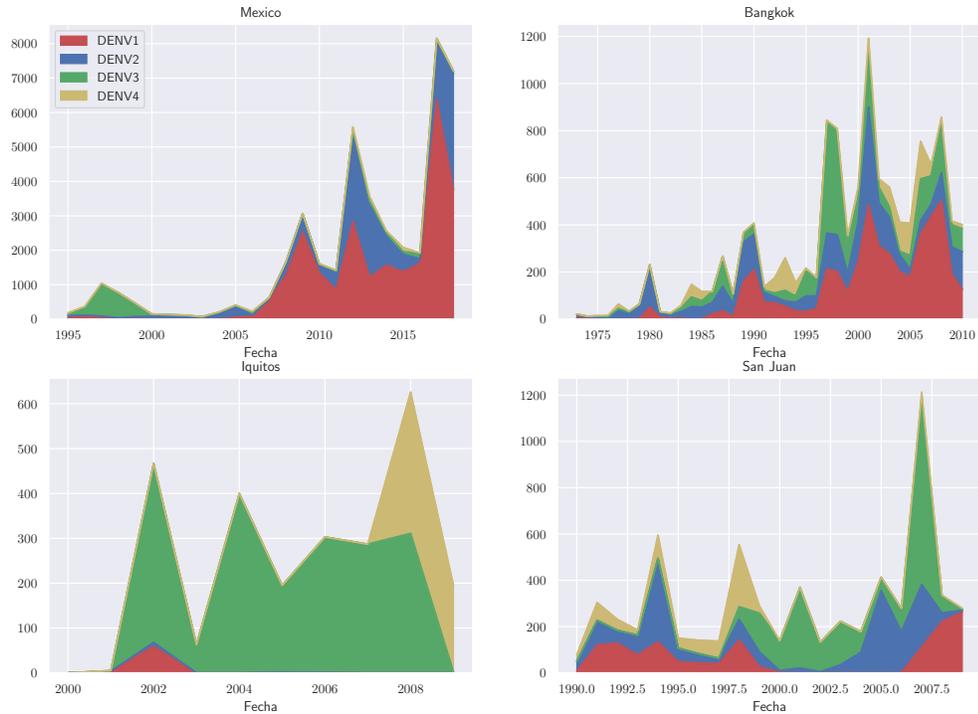


Figura 1.4: Número de casos acumulados anualmente de infecciones de cada serotipo. (a) Datos de infecciones en México [25], [3], (b) Datos de infecciones en niños registrados en Queen Sirikit National Institute of Child Health in Bangkok, Tailandia [60], (c) Datos de Iquitos Perú [1], (d) Datos de San Juan Brasil [1].

DENV2 [29]. Además, puesto que hay cuatro serotipos del virus de dengue, también es posible que un individuo tenga infecciones terciarias (tercera infección), y cuaternarias (cuarta infección) por distintos serotipos [75]. Por otra parte, debido a la dificultad para caracterizar la periodicidad de los brotes de infecciones por alguno de los serotipos con respecto a los brotes de algún o algunos otros, me refiero como patrones alternantes de brotes de distintos serotipos en dos sentidos, a aquellos en los que ocurre uno o más serotipos pero la ocurrencia del resto de infecciones por otros serotipos no ocurre en el

mismo intervalo de tiempo, y/o a aquellos brotes en los que se presenta un mayor número de infecciones por uno de alguno de los serotipos y una menor cantidad de casos por el resto. Esto es, hay un desfase en la ocurrencia de brotes de infecciones por distintos serotipos, ya sea en la ocurrencia o en la cantidad de infecciones en ciertos intervalos de tiempo. Por otra parte, me refiero a patrones sincronizados cuando brotes por distintos serotipos ocurren en intervalos cercanos o simultáneamente en los mismos intervalos de tiempo.

### **Síntomas clínicos de la enfermedad**

Los síntomas de la enfermedad de dengue van desde casos asintomáticos hasta fiebre por dengue o dengue hemorrágico,[43, 40, 69]. El dengue grave (conocido anteriormente como dengue hemorrágico DHF) fue identificado por vez primera en los años cincuenta del siglo pasado durante una epidemia de la enfermedad en Filipinas y Tailandia. La epidemia de Casos de DHF comenzó en los 1980's siendo el primer caso registrado en Cuba en 1981 [38] y en México fue en 1984 [20]. Hoy en día, afecta a la mayor parte de los países de Asia y América Latina y se ha convertido en una de las causas principales de hospitalización y muerte en los niños y adultos en estas regiones.

Algunos de los estudios clínicos asocian síntomas graves por dengue con infecciones secundarias y en particular con aquellas en las que la segunda infección es el tipo DENV2 [53]. Otros estudios que buscan relaciones entre los serotipos y el desarrollo de síntomas severos de la enfermedad [38, 57, 7], en los que las sucesiones asociadas a DHF varían geográfica y temporalmente como se indica en la Tabla 1.1.

Por otra parte, el tiempo que transcurre entre una infección previa y una subsecuente parece estar asociado a gravedad en los síntomas por infección de dengue. Por ejemplo, en el sudeste de Asia, se ha reportados casos de DHF y DSS en los que las infecciones primarias y secundarias suceden en intervalos de 5 años [38]. Mientras que en América, ocurre un aumento en la severidad si estos intervalos son más largos, por ejemplo, se han registrado casos de DHF en sucesiones DENV1/DENV2 después de 20 años de la primera infección [38].

Otro ejemplo es el de la población en Iquitos Perú con infección previa por DENV1, esta población experimentó dos escenarios: o completamente asintomáticos o casos severos de temporadas epidémicas en respuesta a diferentes genotipos de DENV [29, 49].

Por otra parte, en estudios clínicos realizados en niños, se estimó un 18% de casos

País	Sucesión de infecciones
Cuba y Brasil (1987)	DENV1/DENV2
El salvador (2000)	DENV3/DENV2
Cuba (2001-2002)	DENV1/DENV3
Brasil 2001	DENV2/DENV3
Tailandia (1973-1999)	DENV2, DENV3,DENV1
Vietnam (2004-2009)	DENV1/DENV2, DENV1/DENV4, DENV2/DENV3,DENV4/DENV3

Cuadro 1.1: Sucesión de infecciones asociadas a DHF. Cuba, Brasil y El Salvador [38]. Sucesión de infecciones de mayor a menor frecuencia en asociaciones a DHF en Tailandia [57], Vietnam [7].

asintomáticos (95 % CI: 0.16, 0.20) en infecciones primarias, 13 % (95 % CI: 0.05, 0.17) para individuos infectados en el año siguiente a la primera infección, y 41 % (95 % CI: 0.36, 0.45) para aquellos con infecciones secundarias con distintos serotipos, adquiridas después del segundo año. Sin embargo los datos disponibles son aún limitados [22]. También en niños, un estudio en Tailandia mostró que intervalos cortos de tiempo, en los que ocurren primeras y segundas infecciones, están asociados a protección en términos del desarrollo síntomas clínicos [11].

Mientras que, otro estudio indica que 1 % de los casos de infección por dengue presentan síntomas severos, mientras que la mortalidad en estos casos es de 20 %. Esto sugiere que, existe subreportaje de infecciones [71]. Tomando en cuenta que, las asociaciones a síntomas graves ocurren con más frecuencia en infecciones secundarias, lleva a la pregunta sobre la posible alteración en la susceptibilidad de los individuos que se recuperaron de una primera infección.

Podemos notar que, los distintos síntomas de la enfermedad se relacionan no sólo con el número de infecciones que experimentan los individuos, sino con el tipo y el orden en que ocurren dichas infecciones. Esto lleva a preguntarnos sobre cuáles son las interacciones entre los tipos de virus, en términos de las reacciones del sistema inmunológico del hospedero.

### **Respuesta del sistema inmune**

A grandes rasgos, la respuesta inmune de un hospedero se detona por la presencia de sustancias llamadas antígenos (sustancias que el sistema del hospedero detecta como ajenas). Ante la presencia de estos antígenos, el sistema inmune genera anticuerpos (proteínas para identificar y neutralizar agentes externos al organismo) para evitar una infección como resultado de infecciones previas [58].

La respuesta de inmunidad cruzada del hospedero ocurre cuando dos patógenos, no idénticos, tienen estructuras similares de manera que los anticuerpos generados para uno de ellos, son capaces de adherirse y neutralizar, o destruir (opsonizar) a otro [43, 40]. Mientras que, la amplificación cruzada puede ocurrir cuando los anticuerpos generados para un patógeno, aunque se unen a otro similar, fallan en neutralizarlo. En este caso, dicha falla puede facilitar la replicación del virus en el hospedero [43, 40].

Experimentos para estudiar la respuesta inmune del hospedero ante la amenaza de un serotipo, con respecto a infecciones previas, sugieren mayor respuesta inmune hacia ciertos serotipos más que a otros. Por ejemplo, en un estudio, sobre infecciones en niños, realizado desde 1973 hasta 1999 en un hospital en Bangkok mostraron que infecciones severas en niños que no tuvieron infecciones previas ocurrían por infecciones de serotipo DENV1, mientras que infecciones por DENV2 resultaron más severas en niños que experimentaron infecciones previas por serotipos diferentes [57]. Otros estudios también indican que hay diferencias entre subtipos de los serotipos (intraserotipos) que resultan en casos más severos que otros, por ejemplo, se identifica al serotipo asiático DENV2 con mayor asociación a casos más graves que su contraparte americana [46].

### **Protección cruzada**

En 1952 Sabin, realizó experimentos *in vitro* para identificar los periodos de protección inducida después de una infección causada por alguno de los tipos del virus del dengue [64]. Se observó que esta protección impedía que se desarrollara una infección subsecuente, pero sólo durante un periodo de tiempo que se estimó entre 2 y 9 meses, y que se generaba inmunidad completa contra subtipos del mismo serotipo del virus [64]. También se ha observado un periodo de protección temporal cruzada entre 1.5 y 2 años pero no siempre ocurre que la inmunidad sea completa con respecto a subtipos del mismo serotipo, es decir, es posible que ocurran casos de reinfecciones por subtipos del mismo serotipo [49]. En este sentido, se usa protección cruzada a la protección conferida por

infecciones previas relacionada con dos escenarios: (1) se evita el desarrollo de la enfermedad o (2) se reduce la severidad en los síntomas [62]. Por ejemplo, estudios en humanos indican que la protección contra infecciones heterotípicas es de aproximadamente 2 meses, mientras que la protección contra enfermedad grave causada por infecciones heterotípicas es de aproximadamente 2 años. Además, el intervalo de tiempo entre la primera infección de un individuo y sus subsecuentes infecciones también puede ser un factor importante para el desarrollo de síntomas severos. Por ejemplo, en una comparación de individuos de la misma edad, casos de DHF ocurrieron a una tasa 8 veces más alta en aquellos cuyas infecciones secundarias por DENV2 fueron 20 años después de las infecciones primarias, que aquellos con infecciones secundarias después de 4 años de su primera [37].

### **Amplificación dependiente de anticuerpos**

Se ha postulado que, el mecanismo asociado a un tipo de reacción perjudicial debido a infecciones previas es el aumento en la producción viral en las células del organismo. Una de las propuestas, es que ciertos receptores (proteínas sobre la superficie de algunas células como los macrófagos o monocitos que ligan al complejo formado por el antígeno-anticuerpo), facilitan la entrada del virus a la célula en lugar de neutralizar dicha entrada. Por su nombre en inglés, a este mecanismo se le denomina: *Antibody dependent enhancement*. Este ocurre cuando la exposición a distintos serotipos, después de una infección previa induce que el sistema inmunológico no sólo falle en la neutralización, sino que exacerba la infección subsecuente [43, 40].

En particular, se ha observado que las células T de memoria específica hacia DENV1 tienen menor afinidad para DENV2, por lo cuál el mecanismo para liberarse de este virus no es eficiente, mientras que la respuesta proinflamatoria (prolongación de la inflamación) contribuye a la enfermedad [43, 40]. Una alternativa es que después de un periodo de reacción cruzada de tipo protección, los anticuerpos de una primera infección disminuyen sus niveles de neutralización, lo que podría generar un aumento de replicación viral, y dado que en los casos de DHF se reporta alta carga viral, se relaciona ADE con casos graves de dengue [52].

El efecto de amplificación dependiente de anticuerpos (ADE) se incorpora en los modelos, principalmente, de tres maneras: (1) incremento en la susceptibilidad de individuos que tuvieron infecciones previas [26], (2) aumento de transmisibilidad de infecciosos con infecciones secundarias [27] y (3) incremento en la mortalidad debida a la enfermedad,

[50]. Sin embargo, a pesar de que *ADE* se relaciona con casos graves de la enfermedad de dengue como DHF presentan estudios en lugares en los que no ocurren casos de DHF pero si hay cocirculación de los cuatro serotipo [6].

En términos de repuesta inmune, por un lado, se tiene que infecciones previas pueden generar protección cruzada, para prevenir o disminuir el efecto de infecciones posteriores, y por otro, que dichas infecciones están relacionadas con la facilitación de infecciones posteriores, con incluso síntomas más severos que las previas [38, 10, 29]. En estos dos escenarios (protección o amplificación) ¿qué relación existe entre los serotipos que induce que las reacciones del sistema inmune del hospedero sean de protección o amplificación cruzada? Para identificar relaciones entre serotipos es importante identificar *distancia entre serotipos*.

## Distancia entre serotipos

En esta tesis, el término *distancia entre serotipos* se usa para representar similaridad entre serotipos [13, 48]. De forma que, los serotipos más similares son aquellos que con menor distancia entre ellos, mientras que los más lejanos tienen mayor distancia. Los dos tipos de distancia para referirse a similaridad entre serotipos son: distancia genética y antigénica. La distancia genética, se mide comparando secuencias de aminoácidos [17]. Sin embargo, esta la clasificación del virus del dengue no contempla el aspecto de la reacción inmunológica. En este sentido, la distancia antigénica se refiere a la producción de antígenos, los cuales son sustancias que permiten identificar a un patógeno o agente invasor en el hospedero [58]. Estudios realizados en 2015 [48] y posteriormente en 2019 [13] muestran que existen diferencias en respuesta antigénica inducida por distintos serotipos por lo cual plantean la clasificación del virus del dengue en clústers antigénicos. Los resultados de el estudio de clusterización de serotipos se realizó usando datos de del *Dengue Antigenic Cartography Consortium*.

En términos de distancia genética entre serotipos, los más similares son DENV1 con DENV4, seguidos de, DENV3 con DENV4, DENV1 con DENV2, y DENV1 con DENV3. Mientras que la distancia antigénica entre dos pares de virus  $i$ ,  $j$  se mide experimentalmente usando títulos de anticuerpos, los cuales son concentraciones de soluciones de neutralización que miden que tanto la reacción inmunológica, después de una infección con serotipo  $i$ , es capaz de neutralizar al virus  $j$  *in vitro* [63]. Menor neutralización indica mayor distancia antigénica entre dichos serotipos [13].

## 1.2. Planteamiento de problema

A nivel poblacional se observa cocirculación de múltiples serotipos de Dengue en la población, los cuales ocurren con distintos patrones de alternancia por serotipo y lugar geográfico. Por ejemplo, en países como Perú, Brazil y México, se observan fluctuaciones en la frecuencia relativa con la que ocurren ciertos serotipos con respecto a otros [66], mientras que en Tailandia, se observa la ocurrencia de los cuatro serotipos en periodos más largos de tiempo (Figuras 1.4, 1.3). Por otra parte, la severidad de la enfermedad del dengue se relaciona con ciertos tipos de infección y en particular en infecciones secundarias [39]. En este sentido, también hay estudios sobre severidad de dengue inducida por genotipos del mismo serotipo [11, 29, 52] ya que la respuesta inmunológica del hospedero depende de infecciones previas [39, 43, 40].

Respecto a las reinfecciones por dengue, se usa el término reinfección como infección subsecuente después de al menos una infección previa. En este sentido, infección primaria se refiere a la primera infección en un hospedero. Reinfección heterotípica se refiere a infección subsecuente por algún serotipo distinto al de la infección previa. Infección secundaria es la segunda infección por distinto serotipo a la infección previa. Infección terciaria y cuaternaria, son infecciones subsecuentes por tercera y cuarta vez, respectivamente.

En modelos que incorporan más de una infección, las fuerzas de infección, en los modelos compartamentales únicamente para la población humana en los que se distinguen infecciones primarias y secundarias, se incorpora un factor de modificación de la transmisibilidad de aquellos individuos con infecciones secundarias. Esta modificación puede verse como una alteración también en la susceptibilidad pero con distinción en los encuentros de individuos susceptibles con individuos con infecciones primarias o con infecciones secundarias. En términos matemáticos, las fuerzas de infección,  $\Lambda_i$ , de tipo frecuencia dependiente en un modelo para dos serotipos quedan expresadas en términos de los infecciosos con infecciones primarias,  $I_i$ , y aquellos con infecciones secundarias,  $I_{ij}$ . Una forma estándar es incorporar un término  $\phi$  para representar variabilidad en la contribución a la transmisión por parte de los infecciosos con segundas infecciones, mientras que  $\alpha_i$  denota la tasa de transmisión del humano al vector,  $N$  es el total de la población humana.

$$\Lambda_i = \frac{\alpha_i(I_i + \phi I_{ji})}{N}.$$

Por lo que, los términos que indican encuentros entre recuperados de previa infección  $j$  con individuos infecciosos por serotipo  $i$  se expresa como:

$$\Lambda_i \sigma S_j = \frac{\alpha_i}{N} I_i \sigma S_j + \frac{\alpha_i}{N} \phi I_{ji} \sigma S_j$$

donde  $\sigma$  representa cambio en la susceptibilidad de individuos que se recuperaron de un infección previa y son susceptibles a otra por un serotipo diferente. En este caso, puesto que el interés es plantear una distinción entre los efectos de infecciones por distintos serotipos en la susceptibilidad del hospedero involucraría asignar distintos coeficientes de susceptibilidad, es decir sería un coeficiente por cada serotipo  $\sigma_i$ . Sin embargo, esto no contempla que la susceptibilidad puede variar con respecto al tipo de la infección previa. Para el caso de dos serotipos no hay problema pues sólo se tiene una opción de infección subsecuente dado el tipo de infección previa (suponiendo que no hay reinfección por subtipos del mismo serotipo). En un modelo para cuatro serotipos si es relevante incluir la distinción de susceptibilidad a infecciones subsecuentes con respecto a las infecciones previas para incorporar relaciones de similaridad entre serotipos, ya que éstas podrían asociarse a variaciones en la susceptibilidad del hospedero [48, 49]. Además, un estudio con datos de incidencia por edad en Tailandia, usando distintas hipótesis sobre la duración de inmunidad cruzada entre serotipos en modelos, mostraron que desde 1981 las tasas de transmisión de dengue han disminuido, en contraste con un aumento en casos de dengue grave [56]. Esto, aunado a que las infecciones secundarias son las que se asocian con síntomas severos, lleva a preguntar sobre cambios en la susceptibilidad del hospedero de acuerdo al orden y tipo en que ocurren las infecciones por distintos serotipos de Dengue.

Retomando el nivel epidemiológico, se observa alternancia (ocurrencia simultanea de brotes de más de un serotipo durante intervalos de tiempo) en patrones de cocirculación de más de un serotipo. Así que, uno de los problemas principales en el estudio de los patrones epidemiológicos de infecciones por distintos serotipos de dengue es identificar y explorar posibles relaciones entre las características de los serotipos y su efecto en el proceso de reinfección. En particular se pueden abordar las características de similaridad y las posibles alteraciones en la susceptibilidad del hospedero.

Las infecciones primarias tienen menos probabilidad de desencadenar síntomas graves. 18% infección asintomática, 13% infección primaria asintomática, 41% infección secundaria asintomática [22]. Algunas observaciones de distintos estudios se mencionan a continuación:

1. La patogeneisidad de los serotipos difiere en America y Asia [41]. La mayoría de

casos de DHF en Asia ocurre en Niños, mientras que en América ocurre en adultos [39].

2. Algunas de las sucesiones de casos más severos son infecciones DENV1-DENV2, DENV1-DENV3 [39]. Estas sucesiones de infecciones coinciden con los serotipos más lejanos antigénicamente[13].
3. Estudios indican que los serotipos con mayor patogeneidad en Sudeste de Asia son DENV3, DENV4 DENV2 y DENV1. Mientras que en Perú, Cuba, Francia, Brazil, es DENV2 seguido de DENV3 y DENV4 [67].
4. Estudios en Brasil indicaron más capacidad de replicación en células humanas del hígado de serotipos DENV4 seguido de DENV1, DENV3 y DENV2 [67].
5. Estudio en Nicaragua indicaron más patogeneidad de serotipos DENV3, DENV2, DENV1, DENV4 [70].
6. Estimaciones de Fuerzas de infección (Fois) con datos de 22 países 39 de 1980 a 2010 indicaron menor FoI al considerar que infecciones terciarias y cuaternarias son tan infecciosas como las anteriores que cuando se supone inmunidad completa después de infecciones secundarias [47]. Esto indica un posible subreportaje al no tomar en cuenta infecciones terciarias y cuaternarias en la cadena de transmisión [75].

En sentido epidemiológico, para el estudio de la dinámica de transmisión de los cuatro serotipos en términos de sus interacciones trato dos preguntas: (1) ¿Qué relaciones entre serotipos de dengue podrían asociarse a la generación de distintos patrones de alternancia de infecciones por distintos serotipos? ¿Cuáles son los posibles efectos de diferentes tipos de relaciones entre serotipos en cambios en la susceptibilidad del hospedero debido a infecciones previas?

Para definir los objetivos a desarrollar en esta tesis usaré el término *distancia entre serotipos* en dos sentidos: distancia antigénica medida por la concentración de títulos de neutralización [13, 48] y distancia genética medida por comparación de secuencia de nucleótidos [17]. La conceptualización de *distancia entre serotipos* se describe en el Capítulo 3.

El planteamiento del modelo presentado en esta tesis se basa en las siguientes hipótesis

- Los serotipos del virus interactúan por medio de la respuesta inmune del hospedero [43, 40].
- La respuesta inmunológica del hospedero hacia un tipo de virus depende del tipo de infección previa a la que el hospedero haya sido expuesto [43, 64].
- Las reacciones cruzadas afectan la susceptibilidad de los individuos hacia infecciones subsecuentes debido a previas exposiciones a otros tipos de infección y por tanto esto interviene en el proceso de reinfección. Las reacciones cruzadas que se toman en cuenta son de dos tipos: protección cruzada y amplificación cruzada (amplificación dependiente de anticuerpos) [43, 64].
- La distancia entre los serotipos está relacionada con las interacciones entre ellos. Estos es, la distancia define el tipo de interacciones entre los serotipos y éstas interacciones a su vez alteran la susceptibilidad del hospedero [13].

Así, el enfoque de interacciones entre serotipos se toma como consecuencia de reacciones cruzadas del sistema inmunológico del hospedero hacia un tipo de infección debido a infecciones previas por alguno de los otros serotipos. En este sentido, las reacciones cruzadas han sido incorporadas de formas distintas, desde amplificación en las tasas de transmisión, modificaciones en la susceptibilidad y muerte inducida por la enfermedad. Sin embargo, en este enfoque se emplea únicamente la modificación en la susceptibilidad del hospedero, pues esto permite tomar en cuenta el orden y tipo de infecciones por los cuatro serotipos. En particular, esto permite relacionar la susceptibilidad que inducen ciertos serotipos y la distancia entre ellos. En este sentido, las modificaciones en la susceptibilidad que tomaré en cuenta se basan en las siguientes hipótesis del modelo:

1. Protección cruzada: Reducción de la susceptibilidad a infecciones subsecuentes, lo que induce una disminución en las tasas de reinfección.
2. Amplificación cruzada: Aumento de la susceptibilidad a infecciones subsecuentes, lo que genera un aumento en las tasas de reinfección.

### 1.3. Objetivos

Con los antecedentes mencionados en el planteamiento del problema, es importante estudiar la transmisión de los serotipos de dengue en términos de interacciones entre

ellos, de tal manera que incorporen tanto el tipo como el orden en que suceden las infecciones. Para esto, a lo largo de esta tesis, usaremos el término reinfección en el sentido epidemiológico que permite referirse, además de reinfecciones por el mismo serotipo, a infecciones subsecuentes por distintos serotipos. Además, puesto que hasta el momento se conocen cuatro serotipos, las reinfecciones por más de un serotipo se refieren como: infecciones primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, para indicar primera, segunda, tercera y cuarta infección por distintos serotipos. En este sentido, debido a la dificultad de detección de tipo y orden en que suceden las infecciones, en esta tesis no se tratan reinfecciones homotípicas. Sin embargo, el modelo que se presenta, contempla la posibilidad de incorporar reinfecciones homotípicas.

#### **Objetivo General**

Plantear un enfoque de modelación matemática para estudiar interacciones entre serotipos mediante su relación con posibles cambios en la susceptibilidad del hospedero a adquirir infecciones subsecuentes, con el cual se puedan generar y estudiar escenarios de cocirculación entre serotipos con respecto a dichas interacciones.

#### **Objetivos Particulares**

1. Plantear una definición de interacciones entre serotipos mediante el proceso de reinfección que incorpore tipo y orden en que suceden las infecciones.
2. Plantear un modelo matemático que incorpore el proceso de reinfección en términos de variaciones de la susceptibilidad de individuos debida a infecciones previas.
3. Incorporar el estudio de posibles relaciones de distancia (genética y antigénica) entre serotipos en el proceso de reinfección.
4. Explorar el efecto de las interacciones entre serotipos, aquellas definidas en esta tesis, en los patrones de cocirculación de más de un serotipo.

## 1.4. Plan de tesis

El desarrollo de la propuesta de tesis para cumplir con los objetivos planteados, se presenta en los capítulos:

- El Capítulo 2 contiene literatura sobre modelos multiserotipo con enfoque de interacciones entre serotipos.
- El Capítulo 3 describe el planteamiento del modelo, el cual se basa en la reducción de un modelo de secuencia de infecciones.
- El Capítulo 4 contiene el análisis cualitativo del modelo de interacciones multiserotipo propuesto en el Capítulo 3.
- El Capítulo 5 presenta el planteamiento de marco teórico de interacciones entre serotipo que involucra orden y tipo de infección mediante índices de susceptibilidad que representan modificaciones en la susceptibilidad de individuos. Con esto, es posible relacionar cambios en la susceptibilidad del hospedero y la cercanía entre serotipos.
- El Capítulo 6 contiene simulaciones de escenarios usando configuraciones de interacciones entre serotipos en la dinámica de éstos mediante simulaciones numéricas. En este Capítulo se presentan:
  - Series de tiempo que indican el número de casos de infecciones por serotipo para identificar patrones temporales.
  - Número de casos acumulados anuales de cada uno de los serotipos de dengue para identificar patrones de alternancia en tipo de infecciones con mayor número de casos con respecto al total de casos de infecciones en ciertos periodos de tiempo.
  - Análisis de fourier de las series de tiempo de cada serotipo para explorar posibles cambios en las frecuencias dominantes para cada escenario de cercanía, tipo de reinfección y transmisión de infecciones por cada serotipo.

El resumen de resultados y conclusiones se presentan en el Capítulo 7.

## Capítulo 2

# Marco de referencia: Modelos multiserotipo de dengue

En este capítulo se presenta un resumen de los modelos matemáticos sobre la transmisión multiserotipo del virus del dengue. Los modelos incluidos en este capítulo son modelos multiserotipo compartamentales, de ecuaciones diferenciales ordinarias. El objetivo es mostrar un panorama general sobre los modelos matemáticos multiserotipo para transmisión de dengue que incorporan un enfoque de cercanía entre serotipos para comparar con el enfoque propuesto en el capítulo 5 de esta tesis. Las variables más usadas son las correspondientes a susceptibles sin infecciones previas ( $S$ ), infecciosos ( $I$ ) y recuperados ( $R$ ). Sin embargo, al tratarse de modelos multiserotipo, los modelos presentados utilizan subíndices para distinguir individuos de acuerdo al tipo de infección o infecciones.

Un aspecto común en los modelos de transmisión de infecciones es el término  *fuerza de infección* , éste se define como la tasa a la cuál los individuos susceptibles son infectados debido a interacciones con individuos infecciosos [49] o, en el caso de transmisión de dengue, interacciones con mosquitos infectados [12, 65]. En particular, los modelos compartamentales representan tipos de individuos de la población y las transiciones entre un compartimiento y otro [30, 45], Capítulos 1 y 2 de [19]. Las transiciones son de dos tipos: 1. aquellas que se deben sólo a un cambio de estado después de un periodo de tiempo, por ejemplo de un estado de latencia a infecciosidad o de infección a recuperación y 2. las que se deben a interacciones con individuos o vectores en otros compartimientos.

En particular, los modelos matemáticos para la descripción de la dinámica de transmisión del Dengue se han centrado principalmente en dos aspectos, por un lado en periodos

---

de inmunidad cruzada y por otro en el fenómeno llamado *amplificación dependiente de anticuerpos* (por sus siglas en inglés: ADE antibody dependent amplificación) asociado a infecciones secundarias [27, 40, 43].

Por otra parte, un estudio sobre interacciones entre dos especies se identifican por el cambio en los signos de las tasas de crecimiento de cada población con respecto a la otra [18]. Por ejemplo, competencia significa que el incremento en la cantidad de individuos de una población tiende a disminuir la tasa de crecimiento de la otra población, bajo la suposición de tomar poblaciones iniciales no cero.

En este sentido, un principio llamado de exclusión competitiva, plantea que dos especies que compiten por el mismo recurso no coexisten [44]. Así, la pregunta respecto a coexistencia de serotipos de dengue en la población humana, fue sobre cuáles son las posibles interacciones entre serotipos, asociadas a su competencia, para invadir al hospedero. Un tipo de interacciones relevantes son las que podrían relacionarse con la distancia (genética o antigénica) entre serotipos de dengue.

Como el virus del dengue tiene cuatro serotipos y la protección cruzada debida a infecciones previas que protegen de infecciones subsecuentes por otros serotipos es temporal [64], un modelo para cuatro serotipos con las respectivas secuencias de infecciones (Modelo *Clásico*) sería demasiado complejo en términos de las interacciones entre serotipos. Por lo cual, muchos modelos sólo consideran dos serotipos y hasta infecciones secundarias, es decir, infecciones que ocurren en una segunda exposición a un tipo de virus distinto al previo, pero no toman en cuenta infecciones terciarias y cuaternarias ya que se considera que éstas no son frecuentes. Sin embargo, un estudio del efecto de infecciones terciarias y cuaternarias, indica que al considerar la hipótesis de que los individuos adquieren inmunidad hasta la cuarta infección induce un incremento en la fuerza de infección sin incrementar el número reproductivo [75].

La transmisión del virus de Dengue entre mosquitos y humanos requiere de la susceptibilidad de los individuos para ser infectados. Dicha susceptibilidad también depende de infecciones previas por otros serotipos. El fenómeno de *Amplificación dependiente de anticuerpos* es el mecanismo por el cual se altera la producción viral en las células infectadas como consecuencia de una falla en la neutralización de ciertos serotipos debido a una previa exposición. Este mecanismo se abordó por los virologos Kjellen, Schlesinger (1959) and Hawkes (1964), pero fue el epidemiólogo y virólogo Halstead quien identificó diferencias entre los anticuerpos producidos en las reacciones cruzadas de la respuesta inmunológico del hospedero y la severidad de la enfermedad del Dengue [40, 43, 34].

Este fenómeno es asociado a infecciones secundarias por lo que, la hipótesis clásica es que los individuos con dos infecciones modifican su capacidad de transmitir el tipo de virus del cual fueron infectados por segunda ocasión [27]. Así, los modelos incorporan este factor de *ADE* en la fuerza de infección de los infectados con dos infecciones. Algunas de las enfermedades que presentan *ADE* son HIV, influenza A, sarampión, Zika y dengue [42]. Mientras que, en Dengue, después de una infección la memoria del sistema inmune induce anticuerpos que no pueden neutralizar a la infección y que en su lugar aumentan la producción viral [33].

## 2.1. Coexistencia de serotipos de dengue

Uno de los primeros trabajos sobre el estudio de condiciones de coexistencia entre serotipos en un modelo hospedero-vector para estudiar dengue incorpora la interacción entre dos serotipos de dengue usando coeficientes de susceptibilidad, lo que permite explorar varios grados de susceptibilidad a infecciones secundarias y presentan condiciones de existencia de puntos de equilibrio asociados a infecciones de un sólo tipo de infección y exploran numéricamente escenarios con variación de tres parámetros: los números reproductivos, los coeficientes de susceptibilidad y las tasas de mortalidad inducida [26]. Con esto argumentan que las condiciones de coexistencia de los dos serotipos es una relación entre el proceso de reinfección y las tasas de transmisión.

Las ecuaciones del modelo matemático son:

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= h - (B_1 + B_2)S - \mu S \\
 \dot{I}_i &= B_i S - \sigma_j B_j I_i - \mu I_i \\
 \dot{Y}_i &= \sigma_i B_i I_j - (m_i + \gamma + \mu) Y_i \\
 \dot{R} &= r(Y_1 + Y_2) - \mu R \\
 \dot{M} &= q - (A_1 + A_2)M - \delta M \\
 \dot{V}_i &= A_i M - \delta V_i
 \end{aligned} \tag{2.1}$$

donde las tasas de transmisión para generar nuevas infecciones están dadas por funciones

para la transmisión que dependen de la frecuencia

$$B_i = \frac{\beta_i V_i}{(c + \omega_h N)}$$

$$A_i = \frac{\alpha_i (I_i + Y_i)}{(c + \omega_v N)}$$

En este modelo  $\sigma_i$  representa inmunidad cruzada ( $\sigma < 1$ ) o susceptibilidad ( $\sigma > 1$ ). Si  $\sigma < 1$  significa que debido a infecciones primarias se confiere inmunidad parcial contra el serotipo  $i$ . Si  $\sigma_i = 1$  significa que infecciones secundarias ocurren a la misma tasa que las infecciones primarias. Si  $\sigma > 1$  significa que infecciones primarias inducen un incremento en la susceptibilidad a infecciones secundarias por serotipo  $i$ .

Parámetro	Notación	Valor
Tasa de mortalidad de los humanos	$\mu$	$70y^{-1}$
Tasa de recuperación de los humanos	$\gamma_i$	14 d
Tasa de transmisión humano a vector	$\alpha_i$	(0, 0.05)
Índice de susceptibilidad a serotipo $i$	$\sigma_i$	(0, 5)
Tasa de muerte (per capita) inducida por la enfermedad	$m_i$	variable
Tasa de reclutamiento de los mosquitos	$q$	variable
Tasa de mortalidad de los mosquitos	$\delta$	$14d^{-1}$
Tasa de transmisión vector a humano	$\beta_i$	(0, 0.05)

Parámetros del modelo (2.2) wh,wv

## 2.2. Amplificación dependiente de anticuerpos

El primer modelo matemático, dentro de las referencias consultadas, que incluye amplificación cruzada, es el de Ferguson en 1999. El modelo propuesto incorpora su efecto mediante el incremento en la tasa de infección de individuos con segundas infecciones [27]. El efecto de la reacción cruzada en la generación de anticuerpos induce ya sea un incremento, o un decremento, en la probabilidad de transmisión del virus. De esta manera, el efecto de ADE es asociado a un incremento en la tasa de transmisión de los infecciosos

con infecciones secundarias. En este trabajo se muestran que la amplificación pueden generar comportamiento cíclico persistente o incluso caótico. Concluyen que en presencia de amplificación se observa coexistencia de los dos serotipos y en su ausencia sólo se observa uno de los serotipos.

Las variables del modelo son,  $S$  susceptibles *naive*,  $X_i$  población expuesta a serotipo  $i$ ,  $I_i$  infecciosos con infección primaria por serotipo  $i$ ,  $I_{ji}$  infecciosos con infección secundaria por serotipo  $i$  con previa infección  $j$  [27]. Las ecuaciones del modelo son :

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu - \sum_k \lambda_k S - \mu S \\
 \dot{X}_i &= (1 - X_i)\lambda_i - \mu X_i \\
 \dot{I}_i &= \lambda_i S - \gamma I_i \\
 \dot{I}_{ji} &= (1 - X_j - S)\lambda_i - \gamma I_{ji}
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

donde  $\lambda_i = \beta_i(I_i + \phi_i I_{ji})$  es la fuerza o tasa per capita de infección por serotipo  $i$ ,  $\phi_i$  representa el grado de amplificación ( $\phi > 1$ ), o neutralización ( $\phi_i < 1$ ).

En este modelo los valores de los parámetros son

Parámetro	Notación	Valor
Tasa de mortalidad de los humanos	$\mu$	$50y^{-1}$
Tasa de transmisión	$\beta_i$	$0.5 \in [0.2, 1]$
Tasa de recuperación de los humanos	$\gamma_i$	$100 y^{-1}$
Nivel de amplificación o neutralización	$\phi_i$	$[0, 3]$

Parámetros del modelo (2.2).

## 2.3. Distancia entre serotipos

En términos de cercanía entre serotipos, un estudio se propone que la distancia entre serotipos puede ser explicada por el proceso de *amplificación dependiente de anticuerpos* (ADE). Un modelo de dos serotipos que contempla la posibilidad de coinfección y reinfección por serotipo diferente a una infección previa [50], indica que la tasa de mortalidad

### 2.3. DISTANCIA ENTRE SEROTIPOS

---

de individuos con síntomas severos de Dengue sin cuidado médico va de 5% – 15% [34], por lo que incorpora mortalidad inducida por la enfermedad para identificar una posible relación entre el efecto de la amplificación y la cercanía entre serotipos. El modelo se indica en las ecuaciones (2.3).

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= r(1 - N/K)N - (B_1I_1 + B_2I_2)S - \mu S \\
 \dot{I}_i &= B_iS - \sigma B_jI_i - (\gamma_i + \mu + m_i)I_i \\
 \dot{R}_i &= \gamma_iI_i - \sigma B_jR_i - \mu R_i \\
 \dot{I}_{12} &= \sigma B_1I_2 + B_2I_1 - (\gamma_1 + \gamma_2 + \mu + m_1 + m_2)I_{12} \\
 \dot{Y}_j &= \gamma_iI_{12} + \sigma B_jR_i - (\gamma_j + m_j + \mu + \Delta m)Y_j \\
 \dot{R} &= r(Y_1 + Y_2) - \mu R
 \end{aligned} \tag{2.3}$$

Donde,  $S$  son individuos susceptibles a ambos serotipos,  $I_i$  son los infecciosos con serotipo  $i$ ,  $R_i$  recuperados de serotipo  $i$  y susceptibles a infecciones por serotipo  $j$ .  $I_{12}$  individuos con ambas infecciones 1, 2,  $Y_j$  individuos que tuvieron una infección previa por serotipo  $i$  e infecciosos con serotipo  $j$ .  $R$  son los recuperados que provienen de  $Y_j, j = 1, 2$ .

Mientras que, para mostrar la relación entre amplificación y cercanía entre serotipos, el efecto de amplificación se representa con incremento en la mortalidad inducida por la enfermedad ( $\Delta m$ ) y el parecido entre serotipos esta representado por el parámetro  $\sigma$ , ( $0 < \sigma < 1$ ). Cuanto más pequeño es el valor de  $\sigma$ , más similares son los serotipos y por tanto la inmunidad cruzada protege por completo al hospedero contra infecciones subsecuentes, mientras que cuanto mayor sea el valor de  $\sigma$ , mayor es la distancia entre serotipos y esto favorece la coinfección o reinfección por distintos serotipos.

Las conclusiones de este trabajo son que los serotipos más cercanos coexisten en ausencia, o con muy bajo impacto, de mortalidad por *ADE*. Mientras que, para tasas altas de mortalidad por la enfermedad se requiere mayor distancia entre serotipos para su coexistencia.

Esto implicaría dos posibles escenarios de coexistencia: (1) En lugares con bajas tasas de mortalidad inducida por Dengue los serotipos cocirculantes son cercanos (*ADE* no induce, o es poco el incremento de, mortalidad) y (2) En lugares con tasa altas de mortalidad, los serotipos lejanos generan *ADE* para coexistir. Sin embargo, al suponer que la cercanía entre serotipos está dada por el efecto en la susceptibilidad a infecciones secundarias, se indicaría, implícitamente, que los serotipos cercanos inducen reducción

### 2.3. DISTANCIA ENTRE SEROTIPOS

---

Parámetro	Notación	Valor
Tasa de reclutamiento de humanos	$r$	1
Capacidad de carga de la población humana	$K$	1000
Tasa de mortalidad de los humanos	$\mu$	0.01
Tasa de transmisión	$\beta_i$	$\beta_1 = 0.02, \beta_2 = 0.05$
Tasa de recuperación de los humanos	$\gamma_i$	$\gamma_1 = 0.9, \gamma_2 = 0.7$
Parámetro de cercanía	$\sigma_i$	(0, 1)
Tasa de mortalidad inducida por la infección $i$	$m_i$	[0, 40]

Parámetros del modelo (2.3)

de tasas de susceptibilidad  $\sigma < 1$  mientras que los lejanos inducen tasas de susceptibilidad más altas  $\sigma > 1$ . Así, el *trade off* entre susceptibilidad hacia serotipos lejanos y la suposición de mortalidad inducida por *ADE* es que los serotipos, al aumentar la susceptibilidad, requieren inducir mayor tasa de mortalidad para coexistir. Esto es, si hay aumento en tasa de mortalidad entonces los serotipos son lejanos, por lo que un aumento en la susceptibilidad se asocia a mayor disimilaridad entre los serotipos.

También en la modelación de cercanía entre serotipos, en [5] plantean un modelo para estudiar la relación entre *ADE* y distancia inmunológica con aplicación a los virus de Dengue. En este modelo se consideran el efecto de *ADE* en tres formas: susceptibilidad, transmisión y mortalidad. A diferencia del modelo de Ferguson que incorpora el efecto de protección y *ADE* solamente en el parámetro de transmisión, Adams y Boots incluyen también en la susceptibilidad. Es un modelo para dos serotipos con compartimientos de inmunidad temporal y cuatro parámetros para indicar, cercanía, transmisibilidad, susceptibilidad y mortalidad inducida por la enfermedad. El modelo de [5] tiene las ecuaciones (2.4).

$$\begin{aligned}
 \dot{I}_i &= \beta_1 S(I_i + \phi_i I_{ji}) - (\gamma + \mu)I_i \\
 \dot{S}_{ij} &= \gamma I_i - f(\sigma)\epsilon_j \beta_j S_{ij}(I_j + \phi_j I_{ij}) - \mu S_{ij} \\
 \dot{I}_{ij} &= f(\sigma)\epsilon_j \beta_j S_{ij}(I_j + \phi_j I_{ij}) - (\gamma + m_i + \mu)I_{ij}
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

donde  $\sigma = 0$  indica que los serotipos son inmunológicamente idénticos, y  $\sigma = 1$  que son completamente distintos. Se considera, que la inmunidad cruzada es una función

### 2.3. DISTANCIA ENTRE SEROTIPOS

---

de la distancia inmunológica  $f(\sigma)$ . Mientras que, la inmunidad cruzada puede actuar de dos maneras: reducir susceptibilidad o reducir transmisibilidad. Así, la reducción en susceptibilidad se da con la función de distancia inmunológica  $f(\sigma)$ . La susceptibilidad se representa por  $\epsilon_i$ , y la transmisibilidad por el parámetro  $\phi$ . Notemos que, en este modelo no se plantea que los serotipos son inmunológicamente parecidos en términos de la función  $\sigma$ , y toman sólo un parámetro para relacionar a los serotipos.

Parámetro	Notación	Valor
Tasa de mortalidad de los humanos	$\mu$	$0.0167 = 60y^{-1}$
Tasa de transmisión	$\beta_i$	$\beta_1 = 104, \beta_2 = 104$ o $78$
Tasa de recuperación de los humanos	$\gamma_i$	$52$
Cercanía inmunológica/grado de inmunidad cruzada	$\sigma$	$[0, 1]$
Incremento en la susceptibilidad al serotipo $i$	$\epsilon_i$	$1 - 8$
Incremento en la transmisión de serotipo $i$	$\phi_i$	$1 - 8$
Tasa de mortalidad debida a infección por serotipo $i$	$m_i$	$0 - 20$

Parámetros del modelo (2.4). Los valores por default para incremento en susceptibilidad,  $\epsilon_i$ , es 1, al igual que ara incremento en la transmisión de serotipo  $i$ , y la tasa de mortalidad por default es 0 [5].

Con este modelo, concluyen que incremento de susceptibilidad o transmisibilidad con tasas de transmisión homogéneas, pueden permitir que los dos serotipos coexistan para niveles altos de inmunidad cruzada [5], es decir, cuando los serotipos son muy parecidos  $\sigma \sim 0$ , el incremento ya sea en susceptibilidad o transmisibilidad pueden inducir coexistencia. En este enfoque, la susceptibilidad y la transmisión capturan diferencias en los serotipos, pero sólo incluyen dos serotipos. Se muestra que, cuando los dos serotipos tienen idénticos números reproductivos, se tiene coexistencia para cualquier valor de  $ADE$ . Mientras que, cuando tienen números reproductivos distintos, susceptibilidad o transmisión con *amplificación* permiten que los serotipos más cercanos coexistan. Por otra parte, al agregar el parámetro de mortalidad, se requiere que los serotipos sean más distintos, lo cual coincide con la conclusión en [50]. Finalmente, al tomar en cuenta que las tres formas de  $ADE$ , susceptibilidad, transmisibilidad y mortalidad, puede ser asociada con DHF, la conclusión es que, bajo la hipótesis de que  $ADE$  es un determinante de la distancia inmunológica entre serotipos entonces, la *amplificación* de mortalidad por  $ADE$

debe ser dominante para que haya coexistencia [5]. En este sentido, se podría pensar que los serotipos que inducen incremento en la mortalidad sean los más distantes pues el sistema inmune no tendría información suficiente para actuar en contra de serotipos diferentes.

Por otra parte, algunos aspectos ecológicos e inmunológicos han sido planteados como determinantes en la dinámica de epidemias de dengue, en particular la de casos de DHF [28, 49, 74]. En términos ecológicos se incorpora variación en la población del mosquito debida a condiciones ambientales. Mientras que, las interacciones inmunológicas se abordan en términos de la respuesta inmune del hospedero. Es este sentido, las reacciones cruzadas que inducen, protección o amplificación (*ADE*). Y también se introducen variaciones en la virulencia de distintos serotipos. En el trabajo de Wearing et. al. [74], los autores presentan un modelo determinista con forzamiento periódico y concluyen que si el efecto de *ADE* es incrementar la mortalidad, pero se reduce el periodo de infecciosidad, entonces se reduce la persistencia de los serotipos. El modelo tiene las ecuaciones (2.5).

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu(N_h - S) - (B_1 + B_2)\frac{S}{N} \\
 \dot{E}_i &= B_1\frac{S}{N} - \phi_j B_j \frac{E_i}{N} - (l + \mu)E_i \\
 \dot{I}_i &= \gamma E_i - \phi_j B_j \frac{I_i}{N} - (\gamma + \mu)I_i \\
 \dot{T}_i &= \gamma I_i - \sigma_j B_j \frac{T_i}{N} - (\eta_i + \mu)T_i \\
 \dot{S}_{ij} &= (1 - m_i)\eta_i S_{ij} - \epsilon_j B_j \frac{S_{ij}}{N} - \mu S_{ij}
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

Las ecuaciones para el vector

$$S_v = (kN(1 - a\cos(2\pi t)) - S_v)\delta - A_j \frac{S_v}{N}$$

$$B_i = \beta_i V_i \quad \text{donde} \quad \beta_i = bp_i$$

Siguiendo el enfoque de reacciones cruzadas, usando un modelo con forzamiento periódico de tipo estocástico se estudia el efecto de inmunidad cruzada en los patrones alternantes en los serotipos cocirculantes en Bangkok [6].

### 2.3. DISTANCIA ENTRE SEROTIPOS

---

Parámetro	Notación	Valor
Tasa de mortalidad de los humanos	$\mu$	$0.0167 = 60y^{-1}$
Duración de latencia	$1/l$	$5d \in [4, 7]$
Tasa de transmisión	$\beta_i$	$70 y^{-1}$
Tasa de recuperación de los humanos	$\gamma_i$	$6 d^{-1} \in [4 - 12]$
Incremento en la susceptibilidad	$\eta_i$	$[1, 8]$
Tasa de coinfección	$\phi_i$	$[1, 8]$
Tasa de mortalidad debida a infección	$m_i$	$[0, 2]0$
Tasa de mortalidad de los mosquitos	$\delta$	$1/14d^{-1}$

Parámetros del modelo (2.5)

El modelo presentado en este trabajo es un modelo compartamental para dos serotipos que distingue infecciones primarias de infecciones secundarias. En este enfoque se considera que las interacciones entre los dos serotipos es a través de reacciones cruzadas que se incorpora usando un único parámetro ( $0 \leq \sigma \leq 2$ ), el cual representa susceptibilidad

La estructura del modelo se indica en (2.6)

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu - (\beta - \mu)S \\
 \dot{Y}_i &= \beta(S + \sigma Z_i)Y_i - (\gamma + \mu)Y_i \\
 \dot{Z}_i &= \beta S Y_j - \sigma \beta Z_i Y_i - \mu Z_i
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

$$\beta = (t) = k(1 + b \cos(2\pi t))$$

donde  $\sigma$  se considera como el parámetro que indica interacciones por medio de reacciones cruzadas que tienen efecto en la susceptibilidad  $\sigma \in [0, 2]$ .

En este estudio usaron datos confirmados por serotipo en Queen Sirikit National Institute of Child Health en el periodo de 1980 a 2000. Estos datos mostraron similitud en los patrones de ocurrencia de DENV1, DENV2 y DENV3 mientras que un desfase de DENV4 con respecto a los otros tres.

Otro modelo que incorpora inmunidad temporal cruzada considera dos serotipos mediante compartimentos [8]. El modelo tiene las ecuaciones (2.7):

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu(N - S) - \frac{\beta_1}{N}S(I_1 + \phi_1 I_{21}) - \frac{\beta_2}{N}S(I_2 + \phi_1 I_{12}) \\
 \dot{I}_i &= \beta_i(S + \phi_i \sum_{j \neq i} I_{ji}) - (\gamma + \mu)I_i \\
 \dot{S}_{ij} &= \gamma I_i - \epsilon_i \sum_{j \neq i} \left( \beta_j I_j + \phi \beta_j \sum_{k \neq j} I_{kj} \right) - \mu S_{ij}
 \end{aligned} \tag{2.7}$$

Descripción	Parámetro	Valor
Poblacion	$N$	100
Tasa mortalidad	$\mu$	1/65
Tasa de recuperación	$\gamma$	52
Tasa de transmisión	$\beta_1 = \beta_2 = \beta$	$2\gamma$
Tasa de inmunidad cruzada temporal	$\eta$	2
Razon de cambio en infección secundaria	$\phi$	variable

Parámetros del modelo (2.7)

## 2.4. Modelos para cuatro serotipos

Algunos de los trabajos donde se estudia la dinámica de los 4 serotipos son [9, 16, 23, 59]. En [16] el que el efecto de *ADE* se incorporar como un incremento en la tasa de crecimiento viral inducida por una infección previa a un serotipo diferente. Un efecto de este incremento viral es el aumento de la infecciosidad de los individuos con infecciones secundarias. Simulaciones en el modelo propuesto generan oscilaciones incluso sin forzamiento externo. Las variables en este modelo son: susceptibles *naive* ( $S$ ), infecciosos con una sola infección  $I_i$ , individuos que se recuperaron de un primera infección por serotipo  $i$  pero susceptibles a segunda infección de tipo  $j$  ( $S_{ij}$ ), e infecciosos con dos infecciones ( $I_{ij}$ ). El modelo tiene las ecuaciones (2.8):

$$\begin{aligned} \dot{I}_i &= \beta_i(S + \phi_i \sum_{j \neq i} I_{ji}) - (\gamma + \mu)I_i \\ \dot{S}_{ij} &= \gamma I_i - \epsilon_i \sum_{j \neq i} \left( \beta_j I_j + \phi_j \beta_j \sum_{k \neq j} I_{kj} \right) - \mu S_{ij} \end{aligned} \quad (2.8)$$

Por otra parte, el modelo (2.8), aunque contempla a los cuatro serotipos, únicamente toma en cuenta infecciones primarias y secundarias. De modo que, la generalización del modelo para  $n$  serotipos tiene  $2 + n! + 2 \sum_{m=1}^{n-1} \frac{n!}{(n-m)!}$  ecuaciones.

Otro modelo compartamental determinista para cuatro serotipos, sólo hasta infecciones secundarias, en el que usan datos del Instituto *Pasteur*, Ho Chi Minh City (Sur the Vietnam), describen *ADE* bajo la suposición de que *ADE* induce incremento en la virulencia y ésta induce un incremento en la transmisibilidad de aquellos con infecciones secundarias [59]. También, incorporan un factor de susceptibilidad de aquellos individuos con infecciones primarias. Las fuerzas de infección asociadas a cada serotipo  $i \in \{1, \dots, 4\}$  para el modelo presentado en [59] se muestran en la ecuaciones (2.9):

$$\lambda_i = \beta_i \left( I_i + \sum_{j \neq i} \phi_{ji} I_{ji} \right) \quad (2.9)$$

Por otra parte, un enfoque de epidemias con interacción multiserotipo con incorporación de inmunidad cruzada y *ADE* plantea interacciones entre serotipos mediante inmunidad cruzada y *ADE*. Es un modelo para cuatro serotipos pero hasta infecciones secundarias [15].

Sin embargo, en este enfoque se definen como interacciones entre serotipos variaciones entre inmunidad cruzada y *ADE*, pero no establecen una relación que distinga estas interacciones en términos de infecciones subsecuentes con respecto a infecciones previas.

En [9] se plantea un modelo de cuatro serotipos hasta infecciones secundarias que incorpora secuencia de infecciones primaria-secundaria. Aquí el factor de amplificación *ADE* se incorpora en la fuerza de infección de los infecciosos con infecciones secundarias.

Una forma general de representar la fuerza de infección en un modelo para la población humana en los que se tienen dos tipos de infección se representa en la ecuación (2.10).

$$\Lambda_i = \beta_i (I_i + \phi I_{ji}) \quad (2.10)$$

Así, para cada uno de los cuatro serotipos  $i = 1, \dots, 4$ , los términos de infecciosos con infecciones secundarias en las fuerzas de infección se muestra en la fórmula (2.11)

$$\Lambda_i = \beta_i \left( I_i + \sum_{j \neq i} \phi_{ji} I_{ji} \right) \quad (2.11)$$

Por lo que, en el modelo de [8] la fuerza de infección para cada serotipo se expresa como:

$$\begin{aligned} \Lambda_1 &= \beta_1 (I_1 + \phi(I_{21} + I_{31} + I_{41})) \\ \Lambda_2 &= \beta_1 (I_2 + \phi(I_{12} + I_{32} + I_{42})) \\ \Lambda_3 &= \beta_1 (I_3 + \phi(I_{13} + I_{23} + I_{43})) \\ \Lambda_4 &= \beta_1 (I_4 + \phi(I_{14} + I_{24} + I_{34})) \end{aligned}$$

## 2.5. Modelos multiserotipo de dengue con distancia antigenica

La clasificación de los serotipos de dengue en términos de clústers antigenicos es planteada en 2015 y posteriormente en 2019 [48, 13]. Mientras que algunas de las implicaciones de interacciones inmunológicas en el impacto de vacunación se discuten en [9, 23, 32, 55].

Modelos sobre interacciones entre serotipos basadas en distancia antigénica describen que la distancia entre ellos se mide en términos de cuantificaciones de títulos de

2.5. MODELOS MULTISEROTIPO DE DENGUE CON DISTANCIA ANTIGENICA

anticuerpos ( $T_{ij}$ ) producidos hacia el serotipo  $j$  debido a exposición previa a serotipo  $i$  con la fórmula propuesta en [48] y se indica como (2.12).

$$D_{ij} = \log_2(T_{ii}) - \log_2(T_{ij}) \tag{2.12}$$

donde  $D_{ij}$  indica la efectividad de que el suero tipo  $j$  neutralice al virus tipo  $i$ . Las mediciones se muestran en la matriz de la figura (2.1).

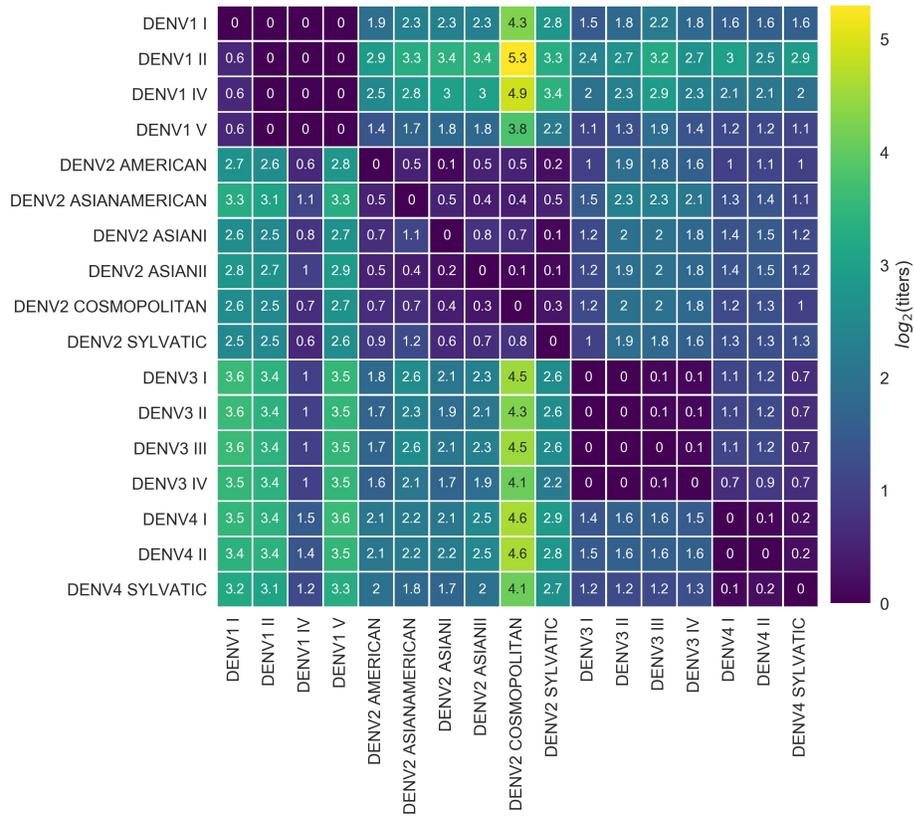


Figura 2.1: Matriz de distancia antigénica de genotipos tomada de [13]. Los valores indican el logaritmo de la cantidad de títulos de anticuerpos de neutralización medidos experimentalmente al contrastar distintos genotipos de cada serotipo del virus de Dengue (Fórmula 2.12) [13]. A mayor valor en la entrada de la matriz, mayor distantes son los serotipos.

Otros modelos multiserotipo se presentan en [51, 54] y una revisión sistemática de modelos de transmisión de Dengue se encuentra en [12]. Mientras que, algunos retos computacionales en la investigación sobre Dengue se discuten en [55].

En resumen, en todos los casos de modelación de Dengue es importante identificar: primero, la definición de interacciones entre serotipos y, segundo, la incorporación de estas interacciones en el modelo. En este sentido, muchos modelos han aumentado o quitado compartimientos o separado el efecto de *ADE* en susceptibilidad, transmisibilidad y mortalidad inducida por la enfermedad, sin embargo no han considerado indicar relaciones entre las reinfecciones dependiendo del tipo y orden en que suceden las infecciones. Los modelos descritos en este capítulo son base para plantear una alternativa de interacciones entre serotipos que involucra orden y tipo de infecciones en el modelo de interacciones multiserotipo propuesto en esta tesis (Capítulos 3 y 5).

# Capítulo 3

## Modelo de interacciones multiserotipo

¿Para qué un modelo para cuatro serotipos de dengue si varios de los modelos existentes describen distintos patrones de la dinámica de la transmisión del Dengue?

Con base en los modelos presentados en esta tesis (Capítulo 2) con los enfoques de interacciones entre serotipos: 1. La transmisión multiserotipo de dengue y, 2. Distancia entre serotipos de Dengue. Sigue siendo relevante plantear un modelo que combine ambos enfoques, y que además establezca una definición de distancia (similaridad) entre los cuatro serotipos en términos del proceso de reinfección. Es decir, que se contemple el posible efecto, de orden y tipo en que suceden las infecciones, en la susceptibilidad del hospedero. Con esto, es posible comparar relaciones de distancia entre dichos serotipos, por ejemplo los enfoques de distancia genética y antigénica (5). Este capítulo contiene la descripción del planteamiento de dicho modelo usando una simplificación de un modelo compartamental (una extensión del modelo clásico SIR), que representa la sucesión completa de las posibles infecciones. La idea principal de este capítulo es: describir que al simplificar los modelos compartamentales que distinguen la secuencia de infecciones en los individuos con más de una infección, tiene el costo de que los susceptibles a infecciones subsecuentes al recuperarse de un cierto tipo de infección, son susceptibles no sólo a un tipo de reinfección subsecuente sino a varios. Por ejemplo, los individuos que se recuperan de una infección de serotipo 1, después de un periodo de protección pueden infectarse por alguno

de los serotipos 2, 3 y 4. Mientras que, los que se recuperaron de un infección de tipo 2 son susceptibles a infecciones de tipos 1, 3 y 4. Con esto notamos que, los susceptibles a infecciones de tipos 3 y 4 pueden ser aquellos con infecciones previas de tipos 1 y 2. De modo que, las infecciones subsecuentes requieren incorporar parámetros de susceptibilidad de acuerdo al tipo y orden en que suceden las infecciones. Estos cambios se incorporan en tasas de reinfección, las cuales permiten la reducción del número de variables de los modelos con secuencia de infecciones.

## 3.1. Modelo multiserotipo con secuencia de infecciones

En este capítulo, planteamos un modelo con secuencia de infecciones como una extensión del modelo clásico SIR, en el sentido de que incluye compartimientos para distinguir individuos infectados, no sólo por tipo de infección, sino que contiene compartimientos que representan a individuos que han sido infectados por más de una ocasión, éstos se distinguen por la secuencia de infecciones de acuerdo al número y orden en que ocurrieron. Las principales hipótesis en estos modelos son que los individuos: (1) no presentan infecciones simultáneas, (2) tienen inmunidad temporal cruzada, es decir, las previas infecciones por un serotipo  $i$  inducen protección temporal contra serotipos diferentes a  $i$ , (3) tienen inmunidad permanente contra infecciones del mismo tipo del que ya han sido previamente infectados.

Como se describió en el Capítulo 2, las reinfecciones por distintos serotipos pueden verse como consecuencia de reacciones cruzadas generadas por el sistema inmunológico del hospedero. El efecto de estas reacciones cruzadas es la modificación, por un lado, de la susceptibilidad del hospedero y por otro, de la transmisibilidad de los infecciosos con infecciones secundarias. Dichas reacciones pueden ser de tipo protección cruzada, disminuyendo la susceptibilidad a infecciones subsecuentes o de amplificación cruzada, aumentando la susceptibilidad o incrementando la transmisibilidad por contacto con infectados por segunda ocasión.

Para mostrar la diferencia entre las fuerzas de infección de un enfoque multiserotipo con secuencia de infecciones y el modelo de interacciones multiserotipo propuesto en esta tesis, la reducción de compartimientos se hace sólo para la población humana, ya que en la población de mosquitos no se contempla la secuencia de infecciones, por lo que las

ecuaciones de la población de mosquitos son de tipo  $SI$  y se mostrarán al final de esta sección.

#### 3.1.1. Modelo multiserotipo con secuencia de infecciones para dos serotipos

Comenzamos con un ejemplo para dos serotipos en un modelo con secuencia de infecciones. En este caso, un individuo puede ser infectado por alguno de dos serotipos. En la primera infección, denotamos por  $I_i$  a los individuos que han sido infectados una vez con el serotipo  $i$ . Sin embargo, estos individuos aunque pueden recuperarse, y tener inmunidad temporal  $E_i$ , pueden ser infectados por el otro serotipo. Así que, para distinguir infectados por segunda vez, hay dos secuencias posibles que distinguen a un individuo que ha sido infectado en dos ocasiones; una indica que su primera infección fue de tipo uno y después de tipo dos, o de tipo dos y luego de tipo uno. Estos individuos son denotados por  $I_{12}, I_{21}$ . Las variables para un modelo con secuencia de infecciones para dos serotipos son:

- $S$  Individuos susceptibles
- $I_i$ : Individuos con una sola infección de tipo  $i$ .
- $E_i$  Individuos con inmunidad temporal contra otros serotipos  $j \neq i$  después de que se recuperaron de la infección de tipo  $i$ .
- $S_{ij}$  Individuos susceptibles a una infección secundaria con serotipo  $j$  después de una infección de tipo  $i$ .
- $I_{ij}$ : Individuos que han experimentado dos infecciones de tipos  $ij$ , donde  $i, j$  son los tipos de la primera y segunda infecciones, respectivamente. La secuencia de infección es  $ij$
- $R$  Individuos con inmunidad completa a cualquiera de los dos serotipos.

Las transiciones de individuos de un compartimiento a otro se dan como sigue: Los susceptibles ( $S$ ) sin previas infecciones pueden infectarse por alguno de los serotipos al tener contacto con mosquitos infectados con ese serotipo, pasando de esta manera, a los

compartimientos  $I_1, I_2$ . Las infecciones en humanos y mosquitos se generan con tasas de transmisión de humanos a mosquitos  $\alpha_i$ , y de mosquitos a humanos  $\beta_i$ , respectivamente (como se indica en la Tabla 3.1). Posteriormente, los individuos infectados en  $I_1, I_2$  salen de dichos compartimientos por recuperación a una tasa  $\gamma_i$ , o por muerte, a una tasa  $\mu_h$ . Sin embargo, la recuperación de estos individuos los traslada a los compartimientos de inmunidad temporal, para los que se recuperaron de los serotipos uno y dos  $E_1, E_2$ , respectivamente. Los individuos en estos compartimientos, salen de éstos con tasas  $\eta_1, \eta_2$  para pasar a ser susceptibles a infecciones por serotipos dos y uno respectivamente. Es decir, después de los tiempos de inmunidad cruzada  $1/\eta_1, 1/\eta_2$ , los individuos de  $E_1, E_2$  se vuelven susceptibles a los serotipos dos y uno,  $S_{12}, S_{21}$ , respectivamente. Así, estos individuos susceptibles pasan a los compartimientos de los individuos infectados por segunda ocasión. En los compartimientos  $I_{ij}$ , los subíndices indican el tipo y el orden en que ocurrieron las infecciones de los individuos. Así,  $I_{12}$ , son los individuos infectados, primero por el serotipo uno y después por el serotipo 2, e  $I_{21}$ , son los individuos infectados, primero por serotipo dos y luego por serotipo uno. Finalmente estos individuos pueden, pasar a inmunidad permanente ( $R$ ) a tasas  $\gamma_1, \gamma_2$ , o a muerte, a tasa  $\mu_h$ . El diagrama compartamental para la población humana de muestra en la Figura 3.1.

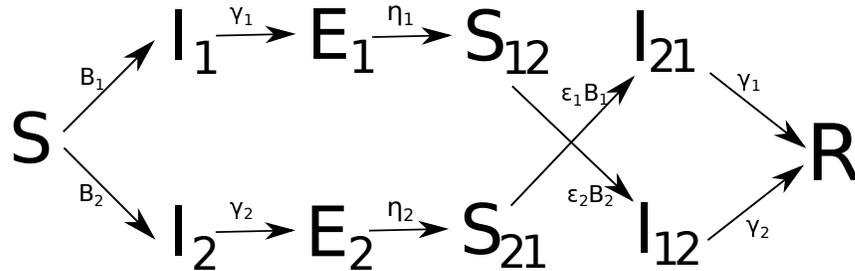


Figura 3.1: Modelo compartamental con secuencia de infecciones para dos serotipos.

Las ecuaciones para la población humana se muestran a continuación:

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \Pi_h - (B_1 + B_2)S - \mu_h S \\
 \dot{I}_1 &= B_1 S - (\gamma_1 + \mu_h) I_1 \\
 \dot{I}_2 &= B_2 S - (\gamma_2 + \mu_h) I_2 \\
 \dot{E}_1 &= \gamma_1 I_1 - (\eta_1 + \mu_h) E_1 \\
 \dot{E}_2 &= \gamma_2 I_2 - (\eta_2 + \mu_h) E_2 \\
 \dot{S}_{12} &= \eta_1 E_1 - \epsilon_1 B_2 S_{12} - \mu_h S_{12} \\
 \dot{S}_{21} &= \eta_2 E_2 - \epsilon_2 B_1 S_{21} - \mu_h S_{21} \\
 \dot{I}_{21} &= \epsilon_1 B_1 S_{21} - (\gamma_1 + \mu_h) I_{21} \\
 \dot{I}_{12} &= \epsilon_2 B_2 S_{12} - (\gamma_2 + \mu_h) I_{12} \\
 \dot{R} &= \gamma_1 I_{21} + \gamma_2 I_{12}
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

Notemos que, en un modelo únicamente para los hospederos humanos, las fuerzas de infección de tipo dependiente de frecuencias son

$$A_i = \frac{\beta_i(I_i + \phi I_{ij})}{N},$$

mientras que al incorporar las variables de los mosquitos, las fuerzas de infección son de dos tipos, de humanos a mosquitos y de mosquitos a humanos (ambas dependientes de frecuencias y usando la conservación de la tasa de picadura [31]), son respectivamente

$$A_i = \frac{\alpha_i(I_i + \sigma_i I_{ji})}{N}, \quad B_i = \frac{\beta_i V_i}{N}.$$

Los parámetros del modelo (3.2) se indican en la Tabla (3.1).

Notemos que el modelo (3.2) con secuencia de infecciones para dos tipos de virus  $i, j = 1, 2$  tiene como las posibilidades de infecciones a aquellos que tienen una sola infección por tipo  $i$ , y a los que tuvieron dos infecciones, infección primaria de tipo  $j$  y la segunda de tipo  $i$ ,  $i, j \in 1, 2, i \neq j$ . Así, podemos contar las posibilidades de forma combinatoria, tomando de un total de cuatro compartimientos para individuos infecciosos, esto es:

- Individuos  $I_i, i \in \{1, 2\}$  que han sido infectados por primera vez por el serotipo  $i$  representan  $\binom{2}{1} = 2$  posibles combinaciones.
- Individuos  $I_{ij}, i, j \in \{1, 2\}$  que tuvieron infección primaria tipo  $i$  y tienen infección secundaria tipo  $j$  representan  $\binom{2}{1} \binom{1}{1} = 2 \times 1 = 2$  posibles combinaciones tomando en cuenta el orden de las infecciones.

Por lo cual, el número de compartimientos de individuos infecciosos por tipo y por número de infecciones es

$$\text{Número de compartimientos de infectados} := \binom{2}{1} + \binom{2}{1} \binom{1}{1} = 4$$

### 3.1. MODELO MULTISEROTIPO CON SECUENCIA DE INFECCIONES

Parámetro	Descripción
$\Pi_h$	Tasa de reclutamiento de la población humana.
$A_i$	Indica fuerza de infección tipo $i$ , es decir, la tasa a la que individuos susceptibles se infectan por contacto con un infeccioso del tipo $i$ . Usualmente en un modelo en el que sólo se incluye a la población humana $A_i = \frac{\alpha_i(I_i + \sigma_i I_{ji})}{N},$ donde $N$ indica población total de individuos.
$\alpha_i$	Tasa de transmisión de humano a vector, $\alpha_i = c_{hv}p_{hv}$ , donde $c_{hv}$ es la tasa de contacto humano susceptible mosquito infectado y $p_{hv}$ denota la probabilidad de infección de este contacto.
$\sigma_i$	Factor de modificación de la transmisión de infecciosos de una segunda infección de tipo $i$ .
$\gamma_i$	Tasa de recuperación de humanos. $1/\gamma$ indica el tiempo de recuperación de la infección de tipo $i$ , y por tanto, durante este tiempo se puede generar las infecciones por contacto entre susceptibles e infecciosos.
$\mu_h$	Tasa de mortalidad natural de los humanos.
$\eta_i$	Tasa de inmunidad cruzada. $1/\eta_i$ es el tiempo de protección de individuos que se infectaron previamente por serotipo $i$
$\epsilon_i$	Factor de modificación en la susceptibilidad a infecciones de tipo $i$ debido a infecciones previas de otros tipos.
$\Pi_v$	Tasa de reclutamiento de la población de mosquitos.
$B_i$	Fuerza de infección para vectores (mosquitos) $B_i = \frac{\beta_i V_i}{N},$ donde $N$ indica población total de humanos.
$\beta_i$	Tasa de transmisión de vector a humano, $\beta_i = c_{vh}p_{vh}$ , donde $c_{vh}$ es la tasa de contacto humano susceptible mosquito infectado y $p_{vh}$ denota la probabilidad de infección de este contacto.
$\mu_v$	Tasa de mortalidad natural de los mosquitos.

Cuadro 3.1: Descripción de parámetros generales usados en los modelos de este Capítulo [27, 31, 26, 74].

### 3.1.2. Modelo multiserotipo con secuencia de infecciones para cuatro serotipos

Al aumentar el número de serotipos, la cantidad de compartimentos en un modelo compartimental con secuencia de infecciones aumenta considerablemente debido a las posibles combinaciones por tipo y orden en que los individuos adquieren las infecciones. El esquema por compartimientos se muestra en la Figura 3.2 y las combinaciones que se generan para considerar la secuencia de infecciones aumenta de forma combinatoria como se indica en la sección de posibles escenarios de cocirculación de serotipos.

Las variables hasta infecciones secundarias son indicadas de la misma forma que en el modelo para dos serotipos con la distinción de que las posibles combinaciones de compartimientos aumentan. A continuación se describen las variables de infecciosos para un modelo de cuatros serotipos.

- $I_i$ : Individuos con una sola infección de tipo  $i$ . La secuencia de infección es simplemente  $i$ .
- $I_{ij}$ : Individuos que han experimentado dos infecciones de tipos  $ij$ , donde  $i, j$  son los tipos de la primera y segunda infecciones, respectivamente. La secuencia de infección es  $ij$
- $I_{ijk}$ : Individuos que han experimentado tres tipos de infecciones de tipos  $i, j, k$ , donde  $i, j, k$  son los tipos de la primera, segunda y tercera infecciones, respectivamente. La secuencia de infección es  $ijk$
- $I_{ijkl}$ : Individuos que han experimentado cuatro tipos de infecciones de tipos  $i, j, k, l$ , donde  $i, j, k, l$  son los tipos de la primera, segunda, tercera y cuarta infecciones, respectivamente. La secuencia de infección es  $ijkl$

En un modelo con secuencia de infecciones para cuatro serotipos, las transiciones de individuos de un compartimiento a otro se dan de forma similar a la descripción de secuencia para dos serotipos, sin embargo, el número de compartimientos aumenta considerablemente debido a que: Los susceptibles (S) sin previas infecciones pueden infectarse por alguno de los cuatro serotipos pasando a  $I_i, i = 1, 2, 3, 4$ . Posteriormente, los individuos en  $I_i$  salen de dichos compartimientos por recuperación a los compartimientos de

inmunidad temporal correspondiente al mismo índice,  $E_i$ . Así, los individuos en  $E_i$ , después de un periodo de inmunidad cruzada,  $1/\eta_i$ , pasan a ser susceptibles a otros serotipo  $j$ . Por ejemplo, los individuos del compartimiento  $E_1$ , pueden pasar a los compartimientos  $S_{12}, S_{13}, S_{14}$ , indicando que son susceptibles a los serotipos 2, 3, 4, respectivamente. Éstos, posteriormente pasan a inmunidad temporal  $E_{12}, E_{13}, E_{14}$  y nuevamente a susceptibles  $S_{12k}, S_{13k}, S_{14k}$  a una tercera infección por serotipo  $k$  diferente de las dos infecciones previas. Por ejemplo, después de la tercera infección,  $I_{123}$  pasaría a  $E_{123}$ , luego a  $S_{1234}$  y finalmente a  $I_{1234}$ . Un diagrama representativo del modelo de secuencia de infecciones para cuatro serotipos se muestra en la Figura 3.2. En el modelo del diagrama de la Figura 3.2 se muestran únicamente las variables de infecciosos por los serotipos,  $i, j, k, l \in \{1, 2, 3, 4\}$ , en las ecuaciones (3.2).

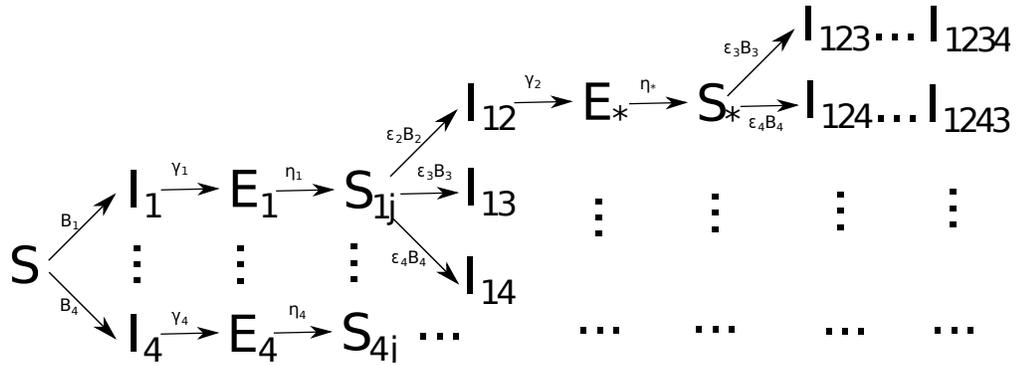


Figura 3.2: Modelo compartimental para cuatro serotipos. El Símbolo \* indica que se continúa con los respectivos subíndices.

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \Pi_h - (B_1 + B_2 + B_3 + B_4)S - \mu_h S \\
 \dot{I}_i &= B_i S - (\gamma_i + \mu_h) I_i \\
 \dot{I}_{ij} &= \epsilon_j B_j S_i - (\gamma_j + \mu_h) I_{ij} \\
 \dot{I}_{ijk} &= \epsilon_k B_k S_{ij} - (\gamma_k + \mu_h) I_{ijk} \\
 \dot{I}_{ijkl} &= \epsilon_l B_l S_{ijk} - (\gamma_l + \mu_h) I_{ijkl} \\
 \dot{R} &= \sum_{i,j,k,l} \gamma_i I_{lkji}
 \end{aligned} \tag{3.2}$$

En el modelo (3.2) para cuatro serotipos, las posibilidades de infecciones en la población son: los que han experimentado una sólo infección, dos infecciones, tres infecciones o cuatro infecciones, pero con la hipótesis de que transmiten sólo el último tipo de virus del que fueron infectados. De modo que, las combinaciones tomando en cuenta el orden de las infecciones se indican a continuación:

- Individuos  $I_i, i, i \in \{1, 2, 3, 4\}$  cuya infección primaria es tipo  $i$  representan  $\binom{4}{1} = 4$  posibles combinaciones.
- Individuos  $I_{ij}, i, j \in \{1, 2, 3, 4\}$  que han sido infectados dos veces, cuya infección primaria es tipo  $i$  y tienen infección secundaria tipo  $j$  representan  $\binom{4}{1} \binom{3}{1} = 4 \times 3 = 12$  posibles combinaciones.
- Individuos  $I_{ijk}, i, j, k \in \{1, 2, 3, 4\}$ , que han sido infectados tres veces,  $i, j, k$  indican infecciones primaria, secundaria y terciaria, respectivamente. Estos individuos representan  $\binom{4}{1} \binom{3}{1} \binom{2}{1} = 4 \times 3 \times 2 = 24$  posibles combinaciones.
- Individuos  $I_{ijkl}, i, j, k, l \in \{1, 2, 3, 4\}$  que han sido infectados tres veces,  $i, j, k, l$  indican infecciones primaria, secundaria, terciaria y cuaternaria, respectivamente. Estos individuos representan  $\binom{4}{1} \binom{3}{1} \binom{2}{1} \binom{1}{1} = 4 \times 3 \times 2 \times 1 = 48$  posibles combinaciones.

Por lo cual, el número de compartimientos de infecciosos en el modelo (3.2) es:

$$\binom{4}{1} + \binom{4}{1} \binom{3}{1} + \binom{4}{1} \binom{3}{1} \binom{2}{1} + \binom{4}{1} \binom{3}{1} \binom{2}{1} \binom{1}{1} = 4 + 12 + 24 + 48 = 88$$

Así, aunque un modelo teórico con la información de sucesión de infecciones no es manejable y la identificación de la población en cada compartimiento no es factible, el ejercicio de enumerar las posibilidades en que las infecciones pueden ocurrir permite tener una idea de una forma de reducir el número de compartimientos y el costo en términos de parámetros para tener un modelo de interacciones multiserotipo, en particular para los cuatro serotipos de dengue.

## 3.2. Modelo de interacciones multiserotipo

A continuación, se describe el planteamiento de un modelo matemático para interacciones multiserotipo basado en la estructura compartamental. Éste se construye reduciendo el número de compartimientos en el modelo con secuencia de infecciones e incorporando interacciones entre los serotipos mediante tasas de reinfección (que indican la historia de infecciones pero únicamente previa y subsecuente). El modelo que resulta de esta reducción es el modelo de interacciones multiserotipo. En este modelo se incorporan las relaciones de cercanía entre serotipos con la descripción que se dará en el Capítulo 5.

Así, la construcción del modelo que se propone se basa en el costo de dejar fuera infecciones terciarias y cuaternarias, usando el hecho de que estas infecciones ocurren con menor frecuencia (ver Capítulo 2). En resumen, el esquema de modelación para la reducción del número de variables requiere aumentar el número de ciertos parámetros, los cuales permiten incorporar interacciones entre los serotipos teniendo en cuenta el orden y tipo de infecciones subsecuentes con respecto a al tipo de infección inmediata anterior, sin ver la sucesión completa de infecciones. De este modo, las interacciones entre serotipo se representan como tasas de reinfección asociadas a modificaciones en la susceptibilidad de individuos debida a s previas [49].

Con la reducción de variables se obtiene un modelo de tipo compartamental con *feedback*, es decir, se considera que una proporción de los individuos infectados pueden pasar al compartimiento de recuperados, pero siendo aún susceptibles a alguno de los serotipos restantes. Los individuos que se recuperan, pero siguen siendo susceptibles, forman el conjunto de individuos que contribuyen a incrementar el número de individuos con más de una infección. Es decir, esta retroalimentación evita agregar compartimientos para infecciones terciarias y cuaternarias, pero al mismo tiempo conserva distinción de los susceptibles *naive*, y aquellos con más de una infección previa.

Mientras que, otra proporción de los que se recuperan pasarán al compartimiento de recuperados completamente (es decir ya no adquirirán otra infección).

Este enfoque enfatiza la atención en los individuos susceptibles a infecciones posteriores con respecto a infecciones previas de las que se recuperaron.

### Hipótesis del modelo

1. No hay coinfección, es decir, no ocurren infecciones simultáneas.

2. Los individuos infectados transmiten únicamente el último tipo de infección que hayan experimentado. Es decir, alguien que se ha infectado más de una vez, sólo transmitirá el tipo de virus de su infección más reciente.
3. La respuesta inmunológica del hospedero induce reacciones cruzadas entre serotipos, modificando la susceptibilidad de los individuos a adquirir infecciones subsecuentes, con respecto a infecciones previas.
4. La reinfección por distintos serotipos depende de la modificación de la susceptibilidad de aquellos individuos que han experimentado alguna infección previa.
5. En la población de mosquitos no se considera secuencia de infecciones.

En la mayoría de los modelos se incluyen compartimientos sólo hasta infecciones secundarias (Ver Capítulo 2), sin embargo, la simplificación del número de variables involucra una pérdida de información de los individuos susceptibles con respecto a las infecciones previas que hayan experimentado.

La reducción del número de variables para la población humana en el modelo de sucesión de infecciones se obtiene en dos pasos, primero se obtiene un modelo con niveles de infección, es decir, en el que se distinguen tanto el tipo de infecciones como el número de infecciones que se han tenido, pero sin conocer la secuencia en que ocurrieron dichas infecciones. El segundo modelo distingue infecciosos por el serotipo que transmiten, pero ya no se conoce ni la secuencia, ni el número de infecciones previas. A continuación se describe brevemente como se obtiene cada modelo.

1. **Modelo 1: Modelo con niveles de infección:** La primera reducción consiste en agrupar compartimientos que coinciden con el mismo tipo de infección que transmiten o del que se recuperaron y que tienen el mismo número de infecciones previas. Me refiero como nivel de infección al número de infecciones que un individuo ha experimentado. Por ejemplo, un individuo en nivel de infección 2 por serotipo  $i$  indica que éste tiene una infección secundaria de tipo  $i$ .
2. **Modelo 2: Modelo de interacciones multiserotipo:** La segunda reducción consiste en agrupar los compartimientos de todos los niveles que coinciden en el índice que indica el último tipo de infección en el **Modelo 1**.

### 3.2.1. Modelo multiserotipo de interacciones entre dos serotipos

Para ilustrar la forma en la que se obtiene un modelo multiserotipo de interacciones, se presenta el ejemplo de reducción del modelo (3.2) multiserotipo con secuencia de infecciones para dos serotipos.

#### Primera reducción: Modelo con niveles de infección para dos serotipos

La primera reducción que consiste en agrupar los compartimientos de infecciosos cuya última infección es la misma. Para indicar el tipo y nivel de infección, definimos  $\mathcal{S}_2 = \{1, 2\}$  al conjunto de índices que indican el tipo de cada serotipo, y por  $\mathcal{L}_2 := \{1, 2\}$  al número de infecciones que puede tener un individuo. Las variables  $U_i^{(l)}$  y  $W_i^{(l)}$  con  $i \in \mathcal{S}_2, l \in \mathcal{L}_2$  se definen a partir de las variables del modelo de sucesión de infecciones (3.2) y se muestran en la Tabla 3.2

Cambio de variable	Ejemplo para serotipo 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>U_i^{(1)} := I_i</math></li> <li>▪ <math>W_i^{(1)} := S_{ji}</math></li> <li>▪ <math>U_i^{(2)} := \sum_{j \in \mathcal{S}_2 \setminus i} I_{ji}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>U_1^{(1)} := I_1</math></li> <li>▪ <math>W_1^{(1)} := S_{21}</math></li> <li>▪ <math>U_1^{(2)} := I_{21}</math></li> </ul>

Cuadro 3.2: Cambios de variable para obtener el modelo con niveles de infección a partir del modelo con secuencia de infecciones para dos serotipos 3.2. El subíndice indica última infección o recuperación y el superíndice indica número de infecciones que un individuo ha experimentado en total.

Descripción de variables:

- Las variables  $U_i^{(l)}$ , con  $i \in \mathcal{S}_2, l \in \mathcal{L}_2$  denotan a los individuos infectados cuya infección número  $l$  es por el serotipo  $i$ , y por tanto estos individuos son capaces de transmitir este serotipo  $i$ .

### 3.2. MODELO DE INTERACCIONES MULTISEROTIPO

---

- Las variables  $W_i^{(l)}$ , con  $i \in \mathcal{S}_2, l \in \mathcal{L}_2$  son aquellos individuos que se han recuperado  $l$  veces, cuya última recuperación fue del serotipo  $i$ . Individuos en estos compartimientos pueden ser infectados por serotipos  $j \in \mathcal{S} \setminus i$

Mientras que, los parámetros quedan como sigue:

- Usamos la hipótesis de que los individuos transmiten el último tipo de infección que adquieren, y lo hacen con la misma tasa de transmisión dada por  $\beta_i$ .
- Usando suposición de que las tasas de reinfección reflejan un cambio en la susceptibilidad, los parámetros de susceptibilidad en el modelo con niveles de infección son  $r_i^j$ ,  $i, j \in \mathcal{S}_2$ , donde el subíndice indica la infección inmediata anterior de tipo  $i$  y el superíndice la infección subsecuente  $j$ .

Así, los susceptibles *naive* pueden tener una primera infección  $U_i^{(1)}, i = 1, 2$ , los cuales pasan a ser susceptibles  $W_i$  a infecciones secundarias por los serotipos diferentes a su primera infección  $U_i^{(2)}$  y finalmente al compartimientos de inmunidad permanente  $R$  como se indica en la Figura 3.3).

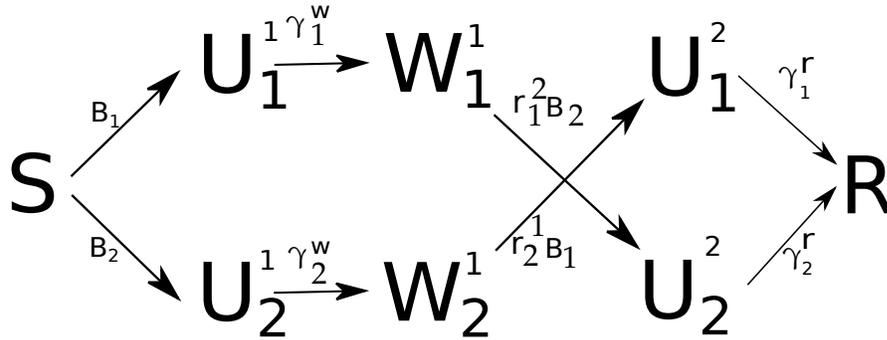


Figura 3.3: Diagrama compartimental de modelo con niveles de infección para dos serotipos.

El modelo con niveles de infección, para dos serotipos, de la Figura 3.3 está dado por el sistema de ecuaciones (3.3).

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \Pi_h - (B_1 + B_2)S - \mu_h S \\
 \dot{U}_1^{(1)} &= B_1(S + r_1^1 W_1^{(1)} + r_2^1 W_2^{(1)}) - (\gamma_1 + \mu_h)U_1 \\
 \dot{U}_2^{(1)} &= B_2(S + r_1^2 W_2^{(1)} + r_2^2 W_2^{(1)}) - (\gamma_2 + \mu_h)U_2 \\
 \dot{W}_1^{(1)} &= \gamma_1 U_1^{(1)} - (r_1^1 B_1 + r_1^2 B_2)W_1^{(1)} - \mu_h W_1^{(1)} \\
 \dot{W}_2^{(1)} &= \gamma_2 U_2^{(1)} - (r_2^1 B_1 + r_2^2 B_2)W_2^{(1)} - \mu_h W_2^{(1)} \\
 \dot{U}_1^{(2)} &= B_1(r_1^1 W_1^{(1)} + r_2^1 W_2^{(1)}) - (\gamma_1 + \mu_h)U_1^{(2)} \\
 \dot{U}_2^{(2)} &= B_2(r_1^2 W_1^{(1)} + r_2^2 W_2^{(1)}) - (\gamma_2 + \mu_h)U_2^{(2)} \\
 \dot{R} &= \gamma_1 U_1^{(2)} + \gamma_2 U_2^{(2)}
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

### Segunda reducción: Modelo de interacciones para dos serotipos

En esta reducción se disminuye el número de variables al sólo considerar el tipo de infección, pero no el número de infecciones. Aunque resulta en aumentar el número de parámetros, éstos se asocian al proceso de reinfección que distingue infección subsecuente con respecto a infección previa. El cuadro 3.3 muestra la reducción de variables del modelo de niveles de infección y el ejemplo para obtener las variables  $U_1, W_1$ .

Cambio de variable	Ejemplo para serotipo 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\{U_i^{(1)}, U_i^{(2)}\} \rightarrow \{U_i := U_i^{(1)} + U_i^{(2)}\}</math></li> <li>▪ <math>\{W_i^{(1)}, W_i^{(2)}\} \rightarrow \{W_i := W_i^{(1)} + W_i^{(2)}\}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>U_1 := U_1^{(1)} + U_1^{(2)}</math></li> <li>▪ <math>W_1 := W_1^{(1)} + W_1^{(2)}</math></li> </ul>

Cuadro 3.3: Cambios de variable para obtener el modelo de interacciones multiserotipo a partir del modelo con niveles de infección para dos serotipos 3.3. El subíndice indica última infección o recuperación y el superíndice indica número de infecciones que un individuo ha experimentado en total.

## 3.2. MODELO DE INTERACCIONES MULTISEROTIPO

---

Descripción de variables del modelo (3.4):

- Para dos serotipos, el conjunto que denota los serotipos es  $\mathcal{S}_2 = \{1, 2\}$
- Las variables  $U_i$ ,  $i \in \mathcal{S}_2$  denotan a los individuos infecciosos, los cuales transmiten el serotipo  $i$ .
- Las variables  $W_i$ ,  $i \in \mathcal{S}_2$  indican a los individuos que se recuperaron de un infección de tipo  $i$  pero son aún susceptibles a infecciones por algún serotipo  $j \in \mathcal{S}_2 \setminus i$

Descripción de los parámetros del modelo (3.4):

- $\alpha_i$ : tasa de transmisión efectiva de humano a vector.
- $\beta_i$ : tasa de transmisión efectiva de vector a humano.
- $r_i^j$ : tasa de reinfección que indica modificación de susceptibilidad de individuos recuperados de infección de tipo  $i$  que son infectados con tipo  $j$ .
- \*  $r_i^i$  tasa de reinfección por un subtipo del mismo serotipo.
- \*  $r_i^j$  tasa de reinfección por un serotipo  $j$  con infección previa por serotipo  $i$ .
- $\gamma_i$ : tasas de recuperación de serotipo  $i$ .
- \*  $\gamma_i^w := r_i^w \gamma_i$  Tasa de transición de infecciones de tipo  $i$  al compartimiento de susceptibles  $i$  pero susceptibles a infecciones de tipo  $j \in \mathcal{S} \setminus i$ .
- \*  $\gamma_i^r := (1 - r_i^w) \gamma_i$  Tasa de transición de infecciones de tipo  $i$  al compartimiento de recuperados  $R$ .
- Las tasas de transición cumplen que  $\gamma_i^w + \gamma_i^r = \gamma_i$

Así, las ecuaciones del modelo, correspondientes al diagrama 3.4 se indican en (3.4).

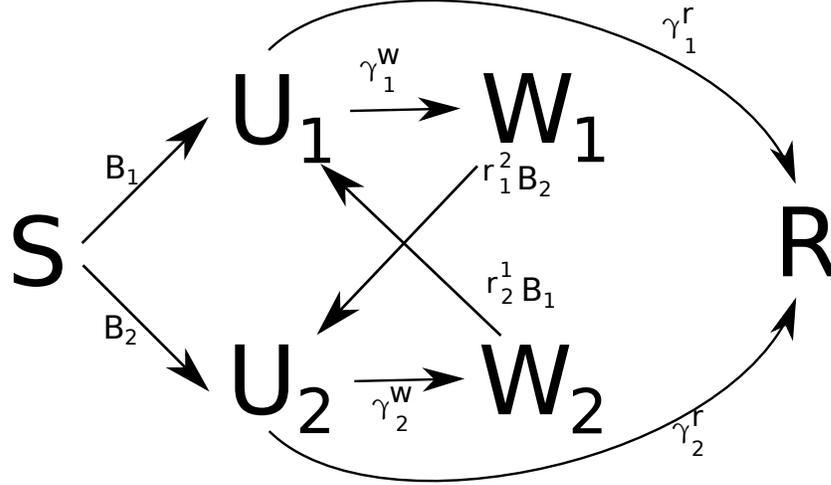


Figura 3.4: Diagrama compartamental de modelo de interacciones mediante reinfección entre dos serotipos.

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \Pi_h - (B_1 + B_2)S - \mu_h S, \\
 \dot{U}_1 &= B_1(S + r_1^1 W_1 + r_2^1 W_2) - (\gamma_1 + \mu_h)U_1, \\
 \dot{U}_2 &= B_2(S + r_1^2 W_1 + r_2^2 W_2) - (\gamma_2 + \mu_h)U_2, \\
 \dot{W}_1 &= \gamma_1^w U_1 - (r_1^1 B_1 + r_1^2 B_2)W_1 - \mu_h W_1, \\
 \dot{W}_2 &= \gamma_2^w U_2 - (r_2^1 B_1 + r_2^2 B_2)W_2 - \mu_h W_2, \\
 \dot{R} &= \gamma_1^r U_1 + \gamma_2^r U_2 - \mu_h R.
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

La comparación de número de variables y parámetros en los modelos (3.2), (3.3) y (3.4) se muestran en las Tablas (3.4), (3.5), (3.6).

El cambio de variables para reducir el número de ecuaciones del modelo de secuencia de infecciones hasta llegar al modelo de interacción entre serotipos involucra sumar variables de infecciosos que transmiten el mismo tipo de infección  $U_i^{(l)}$ , mientras que los individuos en compartimientos de inmunidad temporal y los susceptibles a infecciones secundarias se toman como individuos en el compartimiento de susceptibles  $W_i^{(l)}$ , lo cual también lleva a reducir el número de parámetros (Tablas 3.4, 3.5, 3.6).

### 3.2. MODELO DE INTERACCIONES MULTISEROTIPO

---

Modelo 0		Modelo 1		Modelo 2
$(I_i, I_{ji})$	$\rightarrow$	$U_i^l$	$\rightarrow$	$U_i$
$(E_i, S_{ij})$	$\rightarrow$	$W_i^l$	$\rightarrow$	$W_i$
$\beta_i$	$\rightarrow$	$\beta_i$	$\rightarrow$	$\beta_i$
$(\eta_i, \epsilon_i)$	$\rightarrow$	$\eta_i$	$\rightarrow$	$r_i^j$

Cuadro 3.4: Resumen de reducción de variables y parámetros. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.3) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.4).

Modelo 0		Modelo 1		Modelo 2	
Variables	Cantidad	Variables	Cantidad	Variables	Cantidad
$S$	1	$S$	1	$S$	1
$\{I_i\}$	2	$U_i^{(1)}$	2	$U_i$	2
$\{E_i\}$	2	—	—	—	—
$\{S_{ij}\}$	2	$W_i^{(1)}$	2	$W_i$	2
$\{I_{ji}\}$	$2 \times 1$	$U_i^{(2)}$	2	—	—
$R$	1	$R$	1	$R$	1

Cuadro 3.5: Comparación del número de variables en los modelos. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.3) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.4).

La reducción de variables y parámetros lleva a que en el modelo de interacciones entre serotipos ya no se represente los cambios en las infecciosidad de individuos con infecciones secundarias (Tabla 3.7). Sin embargo, el efecto de infecciones previas se incorpora en las tasas de reinfección  $r_i^j$ .

### 3.2. MODELO DE INTERACCIONES MULTISEROTIPO

---

Parametro	Modelo 0	Cantidad	Modelos 1 y 2	Cantidad
Transmisión	$\beta_i$	2	$\beta_i$	2
Protección cruzada	$\eta_i$	2	-	-
Susceptibilidad	$\epsilon_i$	2	$r_i^j$	4
Recuperación	$\gamma_i$	2	$\gamma_i$	2

Cuadro 3.6: Comparación del número de parámetros de los modelos. Descripción de parámetros generales se muestran en la Tabla 3.1. La cantidad de parámetros de reinfección  $r_i^j$  es 4 al tomar en cuenta posibles reinfecciones por el mismo serotipo. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.3) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.4).

Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2
$A_i = \frac{\alpha_i}{N} (I_i + \sigma_i I_{ji})$	$A_i = \frac{\alpha_i}{N} (U_i^{(1)} + \sigma_i U_i^{(2)})$	$A_i = \frac{\alpha_i}{N} (U_i)$

Cuadro 3.7: Fuerzas de infección para cada modelo de dos serotipos. Descripción de parámetros generales se muestran en la Tabla 3.1. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.3) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.4).

### 3.2.2. Modelo multiserotipo de interacciones entre cuatro serotipos

De forma similar a la reducción del modelo de sucesión de infecciones para dos serotipos se realiza el procedimiento para cuatro serotipos. A continuación se presenta el procedimiento para llegar al modelo de niveles de infección para cuatro serotipos.

#### Primera reducción: modelo con niveles de infección

Las variables  $U_i^{(l)}$  y  $W_i^{(l)}$  con  $i \in \mathcal{S}_4 = \{1, 2, 3, 4\}$ ,  $l \in \mathcal{L}_4 = \{1, 2, 3, 4\}$  se definen a partir de las variables del modelo con secuencia de infecciones (3.2).

Descripción de variables:

- Las variables  $U_i^{(l)}$ , con  $i \in \mathcal{S}_4, l \in \mathcal{L}_4$  denotan a los individuos infectados por, y capaces de transmitir, el serotipo  $i$  en el nivel  $l$ .
- Las variables  $W_i^{(l)}$ , con  $i \in \mathcal{S}_4, l \in \mathcal{L}_4$  son aquellos individuos que se han recuperado  $l$  veces cuya last recuperación fue del serotipo  $i$ . Individuos en estos compartimientos  $W_i^{(l)}$  pueden ser infectados por serotipos  $j \in \mathcal{S} \setminus i$ .

Así, el sistema asociado al primer modelo en la reducción correspondiente al diagrama 3.5 tiene las ecuaciones (3.5).

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \Pi_h - BS - \mu_h S \\
 \dot{U}_i^{(1)} &= B_i S - (\gamma_i + \mu_h) U_i^{(1)} \\
 \dot{W}_i^{(1)} &= \gamma_i U_i^{(1)} - \left( \sum_{j=1}^4 r_i^j B_j \right) W_i^{(1)} - \mu_h W_i^{(1)} \\
 \dot{U}_i^{(l)} &= \left( \sum_{j=1}^4 r_j^i W_j^{(l)} \right) B_i - (\gamma_i + \mu_h) U_i^{(l)} \\
 \dot{W}_i^{(l)} &= \gamma_i U_i^{(l)} - \left( \sum_{j=1}^4 r_i^j B_j \right) W_i^{(l)} - \mu_h W_i^{(l)} \\
 \dot{R} &= \gamma_1 U_1^{(4)} + \gamma_2 U_2^{(4)} + \gamma_3 U_3^{(4)} + \gamma_4 U_4^{(4)}
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

El diagrama del modelo con niveles de infección se muestra en la Figura 3.5.

### 3.2. MODELO DE INTERACCIONES MULTISEROTIPO

Cambio de variable	Ejemplo para serotipo 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>I_i \rightarrow U_i^{(1)}</math></li> <li>▪ <math>I_{ji} \rightarrow U_i^{(2)} := \sum_{j \in \mathcal{S}_4 \setminus i} I_{ji}</math></li> <li>▪ <math>I_{kji} \rightarrow U_i^{(3)} := \sum_{kj \in \mathcal{S}_4 \setminus i} I_{kji} \quad j \neq k</math></li> <li>▪ <math>I_{lkji} \rightarrow U_i^{(4)} := \sum_{lkj \in \mathcal{S}_4 \setminus i} I_{lkji}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>U_1^{(1)} = I_1</math></li> <li>▪ <math>U_1^{(2)} := I_{21} + I_{31} + I_{41}</math></li> <li>▪ <math>U_1^{(3)} := I_{231} + I_{321} + I_{241} + I_{421} + I_{341} + I_{431}</math></li> <li>▪ <math>U_1^{(4)} := I_{2341} + I_{3241} + I_{3421} + I_{2431} + I_{4231} + I_{4321}</math></li> </ul>

Cuadro 3.8: Cambios de variable para obtener el modelo con niveles de infección a partir del modelo con secuencia de infecciones para dos serotipos 3.2. El subíndice indica última infección o recuperación y el superíndice indica número de infecciones que un individuo ha experimentado en total. Notation:  $\mathcal{S}_4 \setminus i := \mathcal{S}_4 \setminus \{i\}$ ,  $i, j, k, l$  todos diferentes.

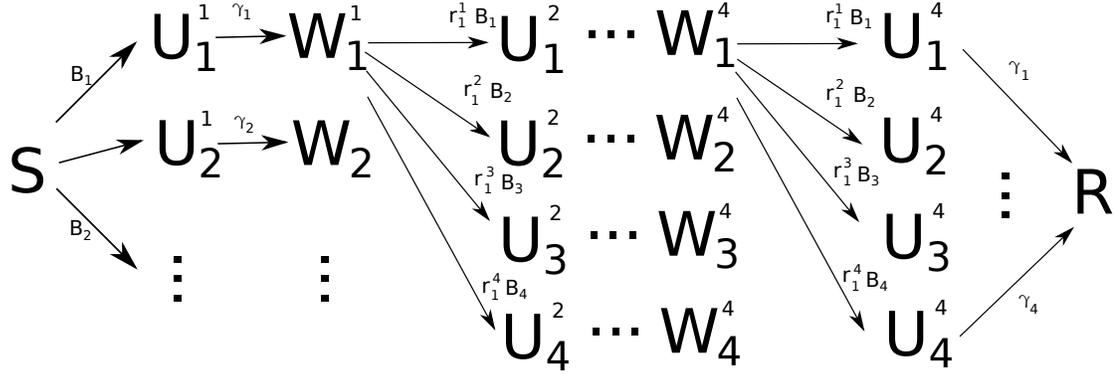


Figura 3.5: Modelo con cuatro niveles de infección para infecciones por cuatro serotipos (el superíndice indica infecciones primarias, hasta cuaternarias).

## Segunda reducción: modelo de interacciones entre cuatro serotipos

Descripción de variables del modelo:

- Las variables  $U_i$ , con  $i \in \mathcal{S}_4 = 1, \dots, 4$  denotan a los individuos infectados por, y capaces de transmitir, el serotipo  $i$ .
- Las variables  $W_i$ , con  $i \in \mathcal{S}_4 = 1, \dots, 4$  son aquellos individuos susceptibles a infecciones por serotipo  $j$ , cuya última recuperación fue del serotipo  $i$ .

Descripción de los parámetros del modelo (3.6):

- $\alpha_i$ : tasa de transmisión efectiva de humano a vector.
- $\beta_i$ : tasa de transmisión efectiva de vector a humano.
- $r_i^j$ : tasa de reinfección que indica modificación de susceptibilidad de individuos recuperados de infección de tipo  $i$  que son infectados con tipo  $j$ .
- \*  $r_i^i$  tasa de reinfección por un subtipo del mismo serotipo.
- \*  $r_i^j$  tasa de reinfección por un serotipo  $j$  con infección previa por serotipo  $i$ .
- $\gamma_i$ : tasas de recuperación de serotipo  $i$ .
- \*  $\gamma_i^w := r_i^w \gamma_i$  Tasa de transición de infecciones de tipo  $i$  al compartimiento de susceptibles  $i$  pero susceptibles a infecciones de tipo  $j \in \mathcal{S} \setminus i$ .
- \*  $\gamma_i^r := (1 - r_i^w) \gamma_i$  Tasa de transición de infecciones de tipo  $i$  al compartimiento de recuperados  $R$ .
- Las tasas de transición cumplen que  $\gamma_i^w + \gamma_i^r = \gamma_i$

Cambios de variables para obtener el modelo de interacciones de cuatro serotipos a partir del modelo de niveles de infección (3.5). Resumen de cambios de variables en el Cuadro 3.9.

### 3.2. MODELO DE INTERACCIONES MULTISEROTIPO

Cambio de variable	Ejemplo para serotipo 1
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>\{U_i^{(l)}\} \rightarrow \{U_i := \sum_{l=1}^4 U_i^{(l)}\}</math></li> <li>▪ <math>\{W_i^{(l)}\} \rightarrow \{W_i := \sum_{l=1}^4 W_i^{(l)}\}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <math>U_1 := U_1^{(1)} + \dots + U_1^{(4)}</math></li> <li>▪ <math>W_1 := W_1^{(1)} + \dots + W_1^{(4)}</math></li> </ul>

Cuadro 3.9: Cambios de variable para obtener el modelo de interacciones multiserotipo a partir del modelo con niveles de infección para cuatro serotipos 3.5. El subíndice indica última infección o recuperación y el superíndice indica número de infecciones que un individuo ha experimentado en total.

Así, el sistema asociado al modelo correspondiente al diagrama 3.6 tiene las ecuaciones (3.6). El diagrama correspondiente se muestra en la figura 3.6.

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \Pi_h - \sum_{i=1}^4 B_i S - \mu_h S \\
 \dot{U}_i &= B_i \left( S + \sum_{j=1}^4 r_j^i W_j \right) - (\gamma_i + \mu_h) U_i \\
 \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - \left( \sum_{j=1}^4 r_i^j B_j \right) W_i - \mu_h W_i \\
 \dot{R} &= \gamma_1^r U_1 + \gamma_2^r U_2 + \gamma_3^r U_3 + \gamma_4^r U_4 - \mu_h R
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

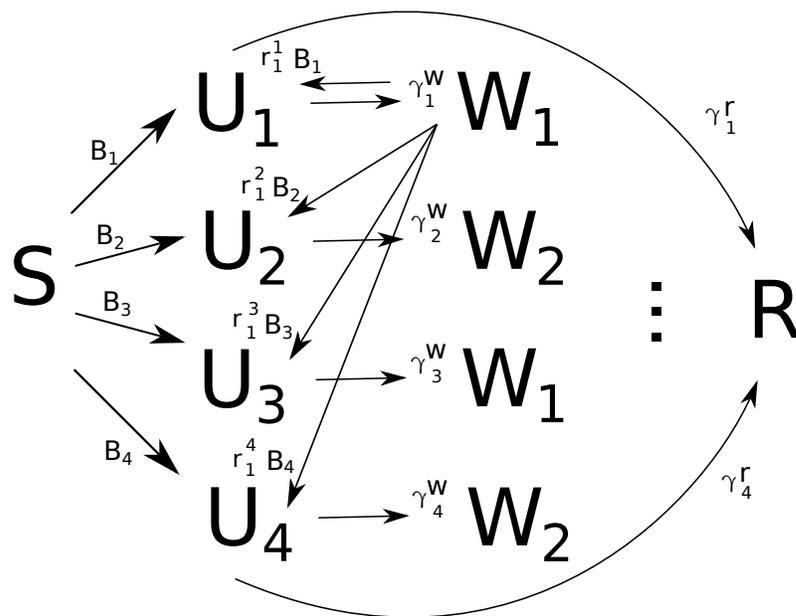


Figura 3.6: Diagrama compartamental de modelo de interacciones mediante reinfección entre cuatro serotipos.

## Resumen de características de los modelos propuestos

En términos cuantitativos, la comparación de número de variables y parámetros de los modelos (3.2), (3.3) y (3.4) se muestran en las Tablas (3.10), (3.11). La comparación de fuerzas de infección se muestra en (3.12).

Modelo 0		Modelo 1		Modelo 2	
Variables	Cantidad	Variables	Cantidad	Variables	Cantidad
$S$	1	$S$	1	$S$	1
$\{I_i\}$	4	$U_i^{(1)}$	2	$U_i$	4
$\{E_i\}$	4	$W_i^{(1)}$	2	$W_i$	4
$\{S_{ij}\}$	4		0	—	0
$\{I_{ji}\}$	$4 \times 3$	$U_i^{(2)}$	4	—	0
$\{I_{kji}\}$	$4 \times 3 \times 2$	$U_i^{(3)}$	4	—	0
$\{I_{mkji}\}$	$4 \times 3 \times 2 \times 1$	$U_i^{(4)}$	4	—	0
$R$	1	$R$	1	$R$	1

Cuadro 3.10: Comparación del número de variables de los modelos. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.5) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.6).

### Tasas de transmisión

- $\alpha_i$ : tasa de transmisión efectiva de humano a vector.
- $\beta_i$ : tasa de transmisión efectiva de vector a humano.

### Tasas de reinfección

- $r_i^j$ : tasa de reinfección que indica modificación de susceptibilidad de individuos recuperados de infección de tipo  $i$  que son infectados con tipo  $j$ .
  - \*  $r_i^i$  tasa de reinfección por un subtipo del mismo serotipo.
  - \*  $r_i^j$  tasa de reinfección por un serotipo  $j$  con infección previa por serotipo  $i$ .

### Tasas de recuperación de serotipo $i$ : $\gamma_i$

### 3.2. MODELO DE INTERACCIONES MULTISEROTIPO

Parámetro	Modelo 0	Cantidad	Modelo 1	Cantidad
Transmisión	$\beta_i$	4	$\beta_i$	4
Inmunidad cruzada	$\eta_i$	4	-	-
Susceptibilidad	$\epsilon_i$	4	$r_i^j$	16
Recuperación	$\gamma_i$	4	$\gamma_i$	4

Cuadro 3.11: Comparación de los parámetros de los modelos. Descripción de parámetros generales se muestran en la Tabla 3.1. La cantidad de parámetros de reinfección  $r_i^j$  es 16 al tomar en cuenta posibles reinfecciones por el mismo serotipo. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.5) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.6).

Modelo 0	Modelo 1	Modelo 2
$A_i = \frac{\alpha_i}{N} \left( I_i + \sum_j \sigma_i I_{ji} + \cdots + \sum_{mkj} \sigma_i I_{mkji} \right)$	$A_i = \frac{\alpha_i}{N} \left( U_i^{(1)} + \cdots + \sigma_i U_i^{(4)} \right)$	$A_i = \frac{\alpha_i}{N} (U_i)$

Cuadro 3.12: Comparación de Fuerzas de infección para los distintos modelos. Descripción de parámetros generales se muestran en la Tabla 3.1. Modelo 0 se refiere al modelo con secuencia de infecciones (3.2), Modelo 1 indica el modelo con niveles de infección (3.5) y Modelo 2 es el modelo con interacciones entre serotipos (3.6).

- $\gamma_i^w := r_i^w \gamma_i$  Tasa de transición de infecciones de tipo  $i$  al compartimiento de susceptibles  $i$  pero susceptibles a infecciones de tipo  $j \in \mathcal{S} \setminus i$ .
- $\gamma_i^r := (1 - r_i^w) \gamma_i$  Tasa de transición de infecciones de tipo  $i$  al compartimiento de recuperados  $R$ .
- Las tasas de transición cumplen que  $\gamma_i^w + \gamma_i^r = \gamma_i$

## Observaciones

Como se mencionó al inicio del Capítulo, la reducción del número de compartimientos de un modelo con secuencia de infecciones fue para los compartimientos de la población humana, pues usaré la estructura  $SI$  (Susceptibles-infecciosos) para la población de mosquitos. Estas ecuaciones se muestran en (3.7) y las fuerzas de infección de mosquitos a humanos se expresan en (3.8).

Para la población de mosquitos el modelo (3.6) tiene las ecuaciones (3.7):

$$\begin{aligned}\dot{S}_v &= \Pi_v - \left( \sum_{i=1}^4 A_i \right) S_v - \mu_v S_v, \\ \dot{V}_i &= A_i S_v - \mu_v V_i\end{aligned}\tag{3.7}$$

La fuerza de infección de los mosquitos infectados con serotipo  $i$  es (3.8):

$$B_i = \frac{\beta_i}{N} (V_i)\tag{3.8}$$

Finalmente, a diferencia de los modelos que parten de un modelo con variables ya sea solamente para dos serotipos o solamente hasta dos infecciones, en el esquema de reducción presentado en este Capítulo se muestra que un costo en la disminución del número de variables genera un aumento en el número de parámetros. Sin embargo, estos parámetros permiten identificar a los individuos susceptibles con previas infecciones que son propensos a adquirir cualquiera de las infecciones restantes, lo cual da relevancia a considerar variabilidad en las susceptibilidad y por tanto, en las tasas de reinfección pues así se toma en cuenta el tipo y orden de las infecciones.

# Capítulo 4

## Análisis Cualitativo del modelo

Este capítulo contiene los siguientes resultados para la versión autónoma de el modelo de interacciones multiserotipo propuesto en esta tesis (Capítulo 3): 1. Positividad de las soluciones del modelo de interacciones multiserotipo, 2. Invarianza del dominio de definición del modelo, 3. estabilidad local y global del punto de equilibrio libre de la enfermedad y 4. condiciones de existencia del punto de equilibrio con un sólo tipo de infección.

### Modelo propuesto en su forma autónoma

Las variables para la población humana son:  $S(t)$ , que denota individuos susceptibles *naive*,  $U_i(t)$ , infecciosos con serotipo  $i$ ,  $W_i(t)$ , recuperados de infección por serotipo  $i$  pero susceptibles a infecciones subsecuentes por algún otro serotipo, y  $R(t)$ , para los cuales consideramos que tienen inmunidad permanente. La población total de humanos se denota como

$$N(t) = S(t) + \sum_{i=1}^4 U_i(t) + \sum_{i=1}^4 W_i(t) + R(t).$$

Mientras que las variables para los mosquitos son: mosquitos susceptibles  $S_v(t)$  y mosquitos infecciosos  $V_i(t)$ . La población total de mosquitos es

$$M(t) = S_v(t) + \sum_{i=1}^4 V_i(t).$$

---

Por otra parte, usando la conservación de la tasa de picadura de mosquitos [31], las fuerzas de infección de tipo dependiente de frecuencias de humanos a mosquitos y de mosquitos a humanos, respectivamente, se indican en (4.1):

$$A_i(t) = \frac{\alpha_i U_i(t)}{N(t)}, \quad B_i(t) = \frac{\beta_i V_i(t)}{N(t)} \quad (4.1)$$

Por simplicidad en la notación se omite la variable  $t$  en las ecuaciones del modelo. Así, las ecuaciones para la población humana se indican en (4.2):

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \Pi_h - (B_1 + B_2 + B_3 + B_4)S - \mu_h S \\ \dot{U}_i &= B_i (S + r_1^i W_1 + r_2^i W_2 + r_3^i W_3 + r_4^i W_4) - (\gamma_i + \mu_h) U_i \\ \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - (r_1^i B_1 + r_2^i B_2 + r_3^i B_3 + r_4^i B_4) W_i - \mu_h W_i \\ \dot{R} &= \gamma_1^r U_1 + \gamma_2^r U_2 + \gamma_3^r U_3 + \gamma_4^r U_4 - \mu_h R \end{aligned} \quad (4.2)$$

donde  $\Pi_h$  es la tasa de reclutamiento de la población humana,  $\gamma_i$  es la tasa de recuperación de infección  $i$ ,  $\gamma_i^w$  es la tasa de transición de individuos que se recuperan y pasan a ser susceptibles a infecciones subsecuentes, mientras que  $\gamma_i^r$  es la tasa de transición de individuos infectados a recuperados con inmunidad completa. Dichas tasas de transición satisfacen que  $\gamma_i^w + \gamma_i^r = \gamma_i$  (Ver capítulo 3).

Ecuaciones para la población de mosquitos,

$$\begin{aligned} \dot{S}_v &= \Pi_v - (A_1 + A_2 + A_3 + A_4)S_v - \mu_v S_v, \\ \dot{V}_i &= A_i S_v - \mu_v V_i, \end{aligned}$$

donde  $\Pi_v$  es la tasa de reclutamiento de la población de mosquitos.

Usamos la notación  $B = \sum_{i=1}^4 B_i$  y la notación vectorial de la Tabla (4.1), las derivadas de las variables de infecciosos  $U_i$  y susceptibles  $W_i$ ,  $i = 1, \dots, 4$  se expresan en (4.3).

$$\begin{aligned} \dot{U}_i &= B_i (S + \mathbf{r}^i \cdot \mathbf{W}) - (\gamma_i + \mu_h) U_i \\ \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - (\mathbf{r}^i \cdot \mathbf{B}) W_i - \mu_h W_i, \end{aligned} \quad (4.3)$$

Notación vectorial	Descripción
$\mathbf{U} = (U_1, U_2, U_3, U_4)$ $\mathbf{W} = (W_1, W_2, W_3, W_4)$  $\mathbf{A} = (A_1, A_2, A_3, A_4)$  $\mathbf{B} = (B_1, B_2, B_3, B_4)$	Vector de infecciosos Vector de susceptibles a infecciones subsecuentes Vector de fuerzas de infección de humano infecciosos a vector susceptible Vector de fuerzas de infección de vector infeccioso a humano susceptible
Tasas de reinfección:	
$\mathbf{r}_i := (r_i^1, r_i^2, r_i^3, r_i^4)$  $\mathbf{r}^i := (r_1^i, r_2^i, r_3^i, r_4^i)$	Indica las tasas de reinfección con infección previa $i$ hacia los otros tipos de infección $j$ . Indica las tasas de reinfección hacia el tipo de infección $i$ proviniendo de cualquier infección previa $j$ .
Producto interno de vectores:	
$\mathbf{r}^i \cdot \mathbf{W} = r_1^i W_1 + r_2^i W_2 + r_3^i W_3 + r_4^i W_4$  $\mathbf{r}_i \cdot \mathbf{B} = r_i^1 B_1 + r_i^2 B_2 + r_i^3 B_3 + r_i^4 B_4$	Términos de reinfección por serotipo $i$ de individuos susceptibles a infecciones subsecuentes. Términos de reinfección a infecciones subsecuentes de cada serotipo de individuos susceptibles con infección previa de tipo $i$ .

Cuadro 4.1: Notación vectorial para simplificar notación de subíndices y uso de producto interior para indicar productos entre las variables y los parámetros respectivos.

## 4.1. Propiedades del modelo autónomo

Sean  $\Omega_H = \{(S, U_1, \dots, U_4, W_1, \dots, W_4, R) \in \mathbb{R}_+^{10} \cup \{\bar{0}\}\}$  y  $\Omega_M = \{S_v, V_1, \dots, V_4\} \in \mathbb{R}_+^5 \cup \{\bar{0}\}$  los conjuntos de definición de las variables de estado de la población humana y de los mosquitos, respectivamente. Así, el conjunto de definición del modelo (4.2) es  $\Omega_{HM} = \Omega_H \cup \Omega_M$ .

Revisaremos que las variables de estado del modelo (4.2) son no negativas para todo tiempo  $t$  y que las soluciones de dicho sistema con condiciones iniciales positivas permanezcan positivas para todo  $t > 0$ .

**Teorema 4.1.1** (Poblaciones totales asintóticamente constantes).

*Las poblaciones totales de humanos y mosquitos del modelo (4.2) son asintóticamente constantes, es decir,*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{\Pi_h}{\mu_h} \quad \text{and} \quad \lim_{t \rightarrow \infty} M(t) = \frac{\Pi_v}{\mu_v}$$

*Demostración.*

La población total de humanos es  $N(t) = S + \sum_{i=1}^4 U_i + \sum_{i=1}^4 W_i + R$ , y su dinámica está dada por la ecuación:

$$\begin{aligned} \dot{N}(t) &= \Pi_h - \mu_h N(t) \\ N(0) &= N_0 \end{aligned}$$

cuya solución es

$$\begin{aligned} N(t) &= \left( \frac{\Pi_h}{\mu_h} e^{\mu_h t} + c_0 \right) e^{-\mu_h t} \\ &= \frac{\Pi_h}{\mu_h} + c_0 e^{-\mu_h t} \quad \text{donde} \quad c_0 = N_0 - \frac{\Pi_h}{\mu_h}. \end{aligned} \tag{4.4}$$

Mientras la población total de los mosquitos es  $M(t) = S_v + \sum_{i=1}^4 V_i$  y su dinámica está dada por

$$\begin{aligned}\dot{M} &= \Pi_v - \mu_v M(t) \\ M(0) &= M_0\end{aligned}$$

cuya solución es

$$\begin{aligned}M(t) &= \left( \frac{\Pi_v}{\mu_v} e^{\mu_v t} + c_0 \right) e^{-\mu_v t} \\ &= \frac{\Pi_v}{\mu_v} + c_0 e^{-\mu_v t} \quad \text{donde} \quad c_0 = M_0 - \frac{\Pi_v}{\mu_v}.\end{aligned}\tag{4.5}$$

De las soluciones (4.4) y (4.5) se tiene que las poblaciones del hospedero y la del mosquito están acotadas  $N(t) \leq \frac{\Pi_h}{\mu_h}$ ,  $M(t) \leq \frac{\Pi_v}{\mu_v}$ , y además son asintóticamente constantes, es decir,  $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \Pi_h/\mu_h$  y  $\lim_{t \rightarrow \infty} M(t) = \Pi_v/\mu_v$ . Esto implica que en el modelo (4.2), las poblaciones totales convergen a valores constantes,  $N_\infty = \Pi_h/\mu_h$  y  $M_\infty = \Pi_v/\mu_v$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . □

**Teorema 4.1.2** (Positividad de las soluciones).

Sean  $S(0), U_i(0), W_i(0), R(0) \in \mathbb{R}_+^{10}$  y  $S_v(0), V_i(0) \in \mathbb{R}_+^5$  para  $i = 1, 2, 3, 4$  las condiciones iniciales positivas del sistema (4.2). Entonces, las soluciones  $(S, U_i, W_i, R, S_v, V_i)$  del modelo (4.2) son positivas para todo  $t > 0$ .

*Demostración.*

Las ecuaciones para las variables de la población de humanos, donde la variable que se deriva es cero y el resto de las variables son positivas, se acotan como sigue:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \Pi_h > 0 \\ \dot{U}_i &= B_i(S + \mathbf{r}^i \cdot \mathbf{W}) > 0 \\ \dot{W}_i &= \gamma_i U_i > 0 \\ \dot{R} &= \gamma_1^r U_1 + \cdots + \gamma_4^r U_4 > 0\end{aligned}$$

#### 4.1. PROPIEDADES DEL MODELO AUTÓNOMO

---

De forma similar, las ecuaciones para las variables de la población de mosquitos, donde la variable que se deriva es cero y el resto de las variables son positivas, se acotan:

$$\begin{aligned}\dot{S}_v &= \Pi_v > 0 \\ \dot{V}_i &= A_i S_v > 0\end{aligned}$$

Por lo tanto, puesto que las funciones de cada ecuación diferencial son funciones continuas, las soluciones del modelo 4.2 son únicas, y positivas para condiciones iniciales positivas (Smith and Thieme 2010 [65]).  $\square$

**Teorema 4.1.3** (Invarianza del dominio de definición del modelo).

Sean  $(S, U_i, W_i, R, S_v, V_i)$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$  las variables que definen la solución del sistema (4.2) con condiciones iniciales  $(S(0), U_i(0), W_i(0), R(0), S_v(0), V_i(0)) \in \Omega_{HM}$ . Sea  $\Omega_k$  el conjunto compacto:

$$\Omega_k = \left\{ (S, U_i, W_i, R) \mid 0 \leq N(t) \leq \frac{\Pi_h}{\mu_h} \right\} \cup \left\{ (S_v, V_i) \mid 0 \leq M(t) \leq \frac{\Pi_v}{\mu_v} \right\}$$

$\Omega_k$  es un conjunto positivamente invariante y atractor bajo el flujo solución de la ecuación (4.2).

*Demostración.*

Definimos la función de Liapunov usando las soluciones de las ecuaciones para las poblaciones totales de humanos (4.4) y de mosquitos (4.5):

$$\begin{aligned}L(t) &= (L_1(t), L_2(t)) \\ &= (N(t), M(t))\end{aligned}\tag{4.6}$$

Así, la derivada de (4.6) con respecto al tiempo  $t$  es

$$\begin{aligned}\dot{L}(t) &= (\dot{L}_1(t), \dot{L}_2(t)) \\ &= (\Pi_h - \mu_h N(t), \Pi_v - \mu_v M(t))\end{aligned}$$

donde

$$\begin{aligned}\dot{L}_1(t) &= \Pi_h - \mu_h N(t) \leq 0 \quad \text{para } N(t) \geq \frac{\Pi_h}{\mu_h} \\ \dot{L}_2(t) &= \Pi_v - \mu_h M(t) \leq 0 \quad \text{para } M(t) \geq \frac{\Pi_v}{\mu_v}\end{aligned}\tag{4.7}$$

Por lo tanto, se sigue de las desigualdades en (4.7) que  $\Omega_k$  es un conjunto invariante y atractor bajo el flujo del sistema asociado a (4.2). De modo que, las soluciones de (4.2) entran a la región  $\Omega_k$  en tiempo finito, o  $N(t), M(t)$  convergen a  $\Pi_h/\mu_h$  y  $\Pi_v/\mu_v$ , las cuales son las poblaciones totales de humanos y mosquitos, respectivamente. Esto último implica que las variables  $U_i, W_i$  y  $R$  convergen a cero. Por lo tanto,  $\Omega_k$  es invariante atractor del flujo solución del sistema (4.2).  $\square$

Así, el Teorema (4.1.2) indica que en la región  $\Omega_k$  el modelo (4.2) está bien definido en términos epidemiológicos y matemáticos.

## Sistema reducido

Por el teorema (4.1.1) las poblaciones del hospedero y del mosquito son asintóticamente constantes,  $N_\infty = \Pi_h/\mu_h$  y  $M_\infty = \Pi_v/\mu_v$ , respectivamente. Así, por propiedades de sistemas asintóticamente constantes [21], podemos reducir el sistema autónomo (4.2) de 15 ecuaciones, a un sistema (4.8) con 13 ecuaciones descartando las variables  $R$  y  $S_v$ , para la poblaciones humana y de mosquitos, respectivamente.

El modelo reducido queda:

$$\begin{aligned}\dot{S} &= \Pi_h - \left( \sum_{i=1}^4 B_i \right) S - \mu_h S \\ \dot{U}_i &= B_i \left( S + \sum_{j=1}^4 r_j^i W_j \right) - (\gamma_i + \mu_h) U_i \\ \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - \left( \sum_{j=1}^4 r_i^j B_j \right) W_i - \mu_h W_i \\ \dot{V}_i &= A_i \left( \Pi_v/\mu_v - \sum_{j=i}^4 V_j \right) - \mu_v V_i\end{aligned}\tag{4.8}$$

donde las fuerzas de infección son:

$$A_i = \alpha_i \frac{U_i}{N_\infty}, \quad B_i = \beta_i \frac{V_i}{N_\infty}, \quad \text{con } N_\infty = \frac{\Pi_h}{\mu_h}$$

Usando la notación vectorial de la Tabla (4.1) y que  $M_\infty = \Pi_v/\mu_v$ , el sistema (4.8) se expresar como

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \Pi_h - \left( \sum_{i=1}^4 B_i \right) S - \mu_h S \\ \dot{U}_i &= B_i (S + \mathbf{r}^i \cdot \mathbf{W}) - (\gamma_i + \mu_h) U_i, \\ \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - (\mathbf{r}_i \cdot \mathbf{B}) W_i - \mu_h W_i, \\ \dot{V}_i &= A_i \left( M_\infty - \sum_{j=i}^4 V_j \right) - \mu_v V_i \end{aligned} \tag{4.9}$$

Para el modelo reducido tenemos el conjunto compacto  $\Omega$  para las variables  $(S, U_i, W_i, V_i), i = 1, \dots, 4$  del modelo reducido (4.8) como unión de conjuntos acotados por las poblaciones totales de humanos y mosquitos, respectivamente:

$$\begin{aligned} \Omega &= \left\{ (S, U_i, W_i) | i = 1, \dots, 4, \quad 0 \leq S + \sum_1^4 U_i + \sum_{i=1}^4 W_i \leq \frac{\Pi_h}{\mu_h} \right\} \\ &\cup \left\{ (V_i) | i = 1, \dots, 4, \quad 0 \leq \sum_{i=1}^4 V_i \leq \frac{\Pi_v}{\mu_v} \right\} \end{aligned}$$

## Puntos de equilibrio

Para hallar los puntos de equilibrio asociados a los escenarios en los que ocurren distintos tipos de infecciones, usamos las definiciones de punto de equilibrio (1) y de ceroquinas de un sistema de ecuaciones diferenciales (2).

**Definición 1** (Punto de equilibrio). *Dado un sistema de ecuaciones diferenciales definido en  $\mathbb{R}^n$  como*

$$\dot{x} = f(t, x)$$

Decimos que  $X_0 \in \mathbb{R}^n$  es un punto de equilibrio de (1) si  $f(t, X_0) = 0$ .

**Definición 2** (Ceroquinas). En un sistema como (1) donde,  $f$  es una función vectorial  $f = (f_1, \dots, f_p)$ . Una ceroquina de (1) es el conjunto de puntos  $C_i = \{x_1, \dots, x_n\} \subset \mathbb{R}^n$  tales que  $f_i(t, X) = 0$  para algún índice  $i \in \{1, \dots, p\}$  con  $X \in C_i$ .

Así, los puntos de equilibrio corresponde a intersección de las ceroquinas.

## 4.2. Estabilidad del Punto de equilibrio libre de la enfermedad

El punto de equilibrio libre de la enfermedad de las ecuaciones del sistema reducido (4.9) con variables en el orden

$$\{S, U_i, W_i, V_i | i = 1, \dots, 4\} \subset \Omega$$

Está dado por:

$$X_0 = (\Pi_h/\mu_h, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \in \Omega.$$

Observamos que en el modelo reducido (4.9) el valor de los susceptibles humanos en el punto libre de la enfermedad es la población constante:  $N_\infty = \Pi_h/\mu_h$ .

### 4.2.1. Estabilidad Local

**Teorema 4.2.1** (Estabilidad Local del punto libre de la enfermedad).

*Si el número reproductivo básico asociado al sistema (4.9) es menor que uno, entonces el punto libre de la enfermedad*

$$X_0 = (\Pi_h/\mu_h, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \in \Omega$$

*es localmente asintóticamente estable.*

*Demostración.*

Usando la metodología para encontrar la matriz de siguiente generación, VanDenDriessche 2002 [72], las ecuaciones de las variables  $(U_i, V_i, W_i)$  del sistema (4.2) usando la

notación  $X = (U_1, V_1, W_1, \dots, U_4, V_4, W_4)$  forman el sistema de compartimientos asociados a la generación de infecciones.

$$\mathcal{F}_i = \begin{pmatrix} B_i (S + r_1^i W_1 + r_2^i W_2 + r_3^i W_3 + r_4^i W_4) \\ A_i (\Pi_v / \mu_v - (V_1 + V_2 + V_3 + V_4)) \\ -(r_1^i B_1 + r_2^i B_2 + r_3^i B_3 + r_4^i B_4) W_i \end{pmatrix}, \quad \mathcal{V}_i = \begin{pmatrix} -(\gamma_i + \mu_h) U_i \\ -\mu_v V_i \\ \gamma_i^w U_i - \mu_h W_i \end{pmatrix}$$

Por lo que, el sistema (4.8) se describe como  $\dot{X} = (\mathcal{F} - \mathcal{V})$  con  $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_1, \dots, \mathcal{F}_4)$  y  $\mathcal{V} = (\mathcal{V}_1, \dots, \mathcal{V}_4)$  que corresponden a términos asociados, por una lado, a generación de infecciones ( $\mathcal{F}$ ) y por otro, a transición de compartimientos ( $\mathcal{V}$ ):

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} B_i (S + \mathbf{r}^i \cdot \mathbf{W}) \\ A_i \left( \Pi_v / \mu_v - \sum_{j=1}^4 V_j \right) \\ -(\mathbf{r}_i \cdot \mathbf{B}) W_i \end{pmatrix} \quad \mathcal{V} = \begin{pmatrix} -(\gamma_i + \mu_h) U_i \\ -\mu_v V_i \\ \gamma_i^w U_i - \mu_h W_i \end{pmatrix}$$

Así, en las variables  $(U_1, V_1, W_1, \dots, U_4, V_4, W_4)$ , la matriz de siguiente generación se expresa como  $K = FV^{-1}$ , donde  $F$  y  $V$  son las matrices jacobianas de  $\mathcal{F}$  y  $\mathcal{V}$ , respectivamente. Entonces,

$$K = \begin{pmatrix} \bar{k}_{11} & \bar{0} & \bar{0} & \bar{0} \\ \bar{0} & \bar{k}_{22} & \bar{0} & \bar{0} \\ \bar{0} & \bar{0} & \bar{k}_{33} & \bar{0} \\ \bar{0} & \bar{0} & \bar{0} & \bar{k}_{44} \end{pmatrix}_{12 \times 12}$$

donde cada submatriz  $\bar{k}_{ii}$  de  $K$  es

$$\bar{k}_{ii} = \begin{pmatrix} \bar{0} & \begin{bmatrix} \beta_i \\ -\mu_v \end{bmatrix} & \bar{0} \\ \begin{bmatrix} \frac{\alpha_i}{-(\gamma_i + \mu)} \frac{\Pi_v / \mu_v}{\Pi_h / \mu_h} \end{bmatrix} & \bar{0} & \bar{0} \\ \bar{0} & \bar{0} & \bar{0} \end{pmatrix}_{3 \times 3}$$

Por la forma de la matriz  $K$ , los valores propios de cada submatriz  $\bar{k}_{ii}$  corresponden a los valores propios de  $K$ .

Además, el radio espectral  $\rho(k_{ii})$ , de cada submatriz  $\bar{k}_{ii}$  corresponde al número reproductivo básico de cada serotipo  $i = 1, \dots, 4$ . Esto es,  $R_i = \sqrt{\frac{\beta_i}{\mu_v} \frac{\alpha_i}{(\gamma_i + \mu_h)} \frac{\Pi_v/\mu_v}{\Pi_h/\mu_h}}$

Por lo cual, el número reproductivo (máximo valor propio de la matriz de siguiente generación) es

$$\begin{aligned} R_0 &= \rho(K) \\ &= \max_{i \in \{1, \dots, 4\}} \{R_i\} \\ &= \max_i \left\{ \sqrt{\frac{\beta_i}{\mu_v} \frac{\alpha_i}{(\gamma_i + \mu)} \frac{\Pi_v/\mu_v}{\Pi_h/\mu_h}} \right\} \end{aligned} \quad (4.10)$$

De este modo, si  $R_0 < 1$  se tiene que el punto de equilibrio libre de la enfermedad es localmente asintóticamente estable. □

### 4.2.2. Estabilidad Global

Por el Teorema 4.2.1, se observa que el número reproductivo básico  $R_0$  depende de las poblaciones de humanos  $\Pi_h/\mu_h$  y mosquitos  $\Pi_v/\mu_v$ . Por lo cual necesitamos identificar las condiciones de la estabilidad del punto libre de la enfermedad no dependa no de las condiciones iniciales, es decir, las condiciones para las que es posible erradicar la enfermedad. Para esto, veremos cuál es el efecto de las tasas de reinfección en la estabilidad global del punto de equilibrio mediante el Teorema 4.2.2.

**Teorema 4.2.2** (Estabilidad global del punto libre de la enfermedad).

*Si  $R_0^2 < \frac{1}{(1 + 4r_M \frac{\gamma_M^w}{\mu_h})}$ , donde  $r_M := \max_{i,j} r_j^i$ , con  $r_j^i$  tasa de reinfección de serotipo  $i$  a serotipo  $j$ , y  $\gamma_M^w := \max \gamma_i^w, i, j \in \{1, 2, 3, 4\}$ , entonces el punto libre de la enfermedad*

$$X_0 = (\Pi_h/\mu_h, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \in \Omega$$

*del sistema (4.9) es globalmente asintóticamente estable.*

*Demostración.*

La población de susceptibles cumple que

$$\dot{S} = \Pi_h - BS - \mu_h S \leq \Pi_h - \mu_h S \quad \text{para } S \geq 0, B = \sum_{i=1}^4 B_i \geq 0.$$

Por propiedades de comparación de soluciones de ecuaciones diferenciales [65] la solución a la ecuación  $\dot{x} = \Pi_h - \mu_h x$  con  $x(0) = S_0$  es una cota superior para  $S(t)$ , i.e.  $S(t) \leq x(t)$  para todo  $t \geq 0$ . Además,  $x(t) \rightarrow N_\infty = \Pi_h/\mu_h$  implica que para todo  $\epsilon > 0$ , existe  $t > 0$  tal que

$$S(t) \leq x(t) \leq \Pi_h/\mu_h + \epsilon \quad \text{para todo } t \geq t_0$$

$\therefore S^\infty \leq \Pi_h/\mu_h + \epsilon$ , lo cual implica que  $S(t) \leq \Pi_h/\mu_h$ .

Por otra parte, puesto que  $U_i(t) \leq N(t) \rightarrow \Pi_h/\mu_h$ , también para  $\epsilon > 0$  existe  $t_i > 0$  tal que  $N(t) \leq \Pi_h/\mu_h + \epsilon$  para todo  $t > t_i$ . Por lo cual,  $U_i^\infty \leq \Pi_h/\mu_h + \epsilon$ . Así,  $U_i(t) \leq \Pi_h/\mu_h$  y por tanto, para  $\dot{W}_i$  se tiene

$$\begin{aligned} \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - (r_i^1 B_1 + \dots + r_i^4 B_4) W_i - \mu_h W_i \\ &\leq \gamma_i^w (N_\infty) - \mu_h W_i \end{aligned} \quad (4.11)$$

Una solución de una ecuación de la forma  $\dot{y}(t) = \gamma_i^w N_\infty - \mu_h y(t)$  con  $y(0) = W_i(0) = 0$  se puede encontrar usando variación de parámetros. Se propone  $y(t) = k(t)e^{-\mu_h t}$ , la cual debe cumplir que  $\dot{y}(t) = \dot{k}(t)e^{-\mu_h t} - \mu_h k(t)e^{-\mu_h t}$ , donde  $k(t)$  debe satisfacer la ecuación

$$\dot{k}(t) = \gamma_i^w N_\infty e^{\mu_h t}.$$

Así, una solución es  $k(t) = \frac{\gamma_i^w}{\mu_h} N_\infty e^{\mu_h t} + k_1$ , de modo que

$$\begin{aligned} y(t) &= \left( \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} (N_\infty) e^{\mu_h t} + k_1 \right) e^{-\mu_h t} \\ &= \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} (N_\infty) + k_1 e^{-\mu_h t} \end{aligned}$$

Y usando que,  $y(0) = W_i(0) = 0$  se obtiene que  $k_1 = -\frac{\gamma_i^w}{\mu_h} N_\infty$ , y por tanto:

$$y(t) = \frac{\gamma_1^w}{\mu_h}(N_\infty) - \frac{\gamma_1^w}{\mu_h}N_\infty e^{-\mu_h t}$$

Usando un argumento de comparación:  $W_i(t) \leq y(t) \rightarrow \frac{\gamma_1^w}{\mu_h}N_\infty$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Por lo tanto,  $W_i(t) \leq \frac{\gamma_1^w}{\mu_h}(N_\infty)$ .

Por otro lado, las ecuaciones de  $U_i$  cumplen:

$$\begin{aligned} \dot{U}_i &= B_i (S + (r_1^i W_1 + \dots + r_4^i W_4)) - (\gamma_i + \mu_h)U_i \\ &\leq B_i \left( S + 4r_M^i \left( \frac{\gamma_i^w}{\mu_h}(N_\infty) \right) \right) - (\gamma_i + \mu_h)U_i \\ &\leq B_i \left( N_\infty + 4r_M^i \left( \frac{\gamma_i^w}{\mu_h}(N_\infty) \right) \right) - (\gamma_i + \mu_h)U_i \\ &= \frac{\beta_i}{N_\infty} V_i \left( N_\infty + 4r_M^i \left( \frac{\gamma_i^w}{\mu_h}(N_\infty) \right) \right) - (\gamma_i + \mu_h)U_i \\ &\leq \frac{\beta_i}{N_\infty} V_i \left( (N_\infty) \left( 1 + 4r_M^i \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \right) \right) - (\gamma_i + \mu_h)U_i \end{aligned} \quad (4.12)$$

Por otra parte, de la ecuación (4.5) para la población susceptible de mosquitos sucede que para todo  $\epsilon_{S_v} > 0$  existe  $t_{S_v} > 0$ , tal que, para todo  $t > t_{S_v}$ ,  $S_v^\infty \leq \Pi_v/\mu_v + \epsilon_{S_v}$ . Por lo cual,  $S_v(t) \leq M_\infty := \Pi_v/\mu_v$  y con esto, las derivadas de las variables  $V_i, i = 1, \dots, 4$  se acotan como se indica en (4.13).

$$\begin{aligned} \dot{V}_i &= A_i \left( M_\infty - \sum_{j=1}^4 V_j \right) - \mu_v V_i \\ &\leq A_i (M_\infty) - \mu_v V_i \\ &\leq \frac{\alpha_i}{N_\infty} U_i (M_\infty) - \mu_v V_i \end{aligned} \quad (4.13)$$

Así, de las ecuaciones (4.12) y (4.13), las ecuaciones de las variables para las poblaciones de humanos y mosquitos infecciosos tienen las cotas:

$$\begin{aligned}
 \dot{U}_i &\leq \frac{\beta_i}{N_\infty} V_i \left( (N_\infty) \left( 1 + 4r_M^i \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \right) \right) - (\gamma_i + \mu) U_i \\
 \dot{V}_i &\leq \frac{\alpha_i}{N_\infty} U_i (M_\infty) - \mu_v V_i
 \end{aligned} \tag{4.14}$$

Notemos que, aunque las ecuaciones de infecciosos para cada tipo  $i = 1, \dots, 4$  también dependen de las variables de los otros serotipos, las cotas para  $W_i$  permiten obtener las ecuaciones (4.14) en las que cada tipo de infeccioso humano  $U_i$  depende del mismo tipo de infeccioso mosquito  $V_i$  y viceversa. Por tanto, para simplificar el procedimiento para probar que  $U_i$  y  $V_i$  convergen a cero cuando  $t \rightarrow \infty$  analizaremos primero del sistema con dos variables ( $U_i, V_i$ ) para cada  $i \in 1, \dots, 4$  fija como se indica en las ecuaciones (4.14).

En forma matricial, por simplicidad, usaremos la notación  $\triangleleft$  para indicar la desigualdad menor igual que, entrada por entrada de dos vectores. Así,

$$\begin{pmatrix} \dot{U}_i \\ \dot{V}_i \end{pmatrix} \triangleleft \mathbf{P} \begin{pmatrix} U_i \\ V_i \end{pmatrix} \tag{4.15}$$

donde

$$\begin{aligned}
 \mathbf{P} &= \begin{pmatrix} -(\gamma_i + \mu_h) & \frac{\beta_i}{\Pi_h/\mu_h} \left( (\Pi_h/\mu_h) \left( 1 + 4r_M^i \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \right) \right) \\ \frac{\alpha_i}{\Pi_h/\mu_h} (\Pi_v/\mu_v) & -\mu_v \end{pmatrix} \\
 &= \begin{pmatrix} -(\gamma_i + \mu_h) & \frac{\beta_i}{N_\infty} \left( (N_\infty) \left( 1 + 4r_M^i \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \right) \right) \\ \frac{\alpha_i}{N_\infty} (M_\infty) & -\mu_v \end{pmatrix}
 \end{aligned}$$

Sea  $k \in \mathbb{R}^+$  tal que  $k > \max\{(\gamma_i + \mu_h), \mu_v\}$ . Así,  $\mathbf{P} + k\mathbf{I}_{2 \times 2}$  es una matriz estrictamente positiva. Además, si  $\lambda_1$  y  $\lambda_2$  son valores propios de  $\mathbf{P}$ , entonces  $\lambda_1 + k$  y  $\lambda_2 + k$  son valores propios de  $\mathbf{P} + k\mathbf{I}_{2 \times 2}$ . Así, por el Teorema de Perron-Frobenius [14], se tiene que la matriz  $\mathbf{P} + k\mathbf{I}_{2 \times 2}$  tiene un valor propio simple y positivo que es igual al radio espectral de esta matriz (valor propio dominante) y un correspondiente vector propio positivo  $\mathbf{e}$  (cada componente del vector es positiva). Esto implica que  $\lambda_1, \lambda_2$  son ambas raíces reales de

$$\lambda^2 - (p_{11} + p_{22})\lambda + (p_{11}p_{22} - p_{12}p_{21}) \tag{4.16}$$

donde  $p_{11} + p_{22} = -(\gamma_i + \mu_h + \mu_v)$  y

$$p_{11}p_{22} - p_{12}p_{21} = (\gamma_i + \mu)\mu_v - \frac{\alpha_i}{N_\infty} \frac{\beta_i}{N_\infty} (M_\infty)(N_\infty) \left(1 + 4r_M^i \frac{\gamma_i^w}{\mu_h}\right)$$

Por el criterio de Routh-Hurwitz [?], las raíces del polinomio cuadrático (4.16) son negativas, si los coeficientes  $-(p_{11} + p_{22})$  y  $(p_{11}p_{22} - p_{12}p_{21})$  son positivos. Es claro que  $-(p_{11} + p_{22}) > 0$ , y usando que  $R_{0i} = \sqrt{\frac{\beta_i}{\mu_v} \frac{\alpha_i}{(\gamma_i + \mu_h)} \frac{M_\infty}{N_\infty}} \leq R_0$ :

$$p_{11}p_{22} - p_{12}p_{21} \geq (\gamma_i + \mu)\mu_v \left(1 - R_0^2 \left(1 + 4r_M^i \frac{\gamma_i^w}{\mu_h}\right)\right) \quad (4.17)$$

El lado derecho de la desigualdad (4.17) es mayor que cero si:

$$1 - R_0^2 \left(1 + 4r_M^i \frac{\gamma_i^w}{\mu_h}\right) \geq 0$$

De lo cual, la condición sobre el número reproductivo básico es:

$$R_0^2 \leq \frac{1}{\left(1 + 4r_M^i \frac{\gamma_i^w}{\mu_h}\right)} \quad (4.18)$$

Por lo tanto, para  $\epsilon_*$  suficientemente pequeño, se cumple la desigualdad (4.18) para  $R_0$ . Entonces, como ambos coeficientes del polinomio (4.16) son positivos, se tiene que sus dos raíces  $\lambda_1, \lambda_2$  son negativas.

Recordemos que, si  $\lambda_1 + k$  es el valor propio dominante (radio espectral) de  $P + kI_{2 \times 2}$ , entonces  $\lambda_1 > \lambda_2$ . Usando el vector propio  $\mathbf{e}$  izquierdo asociado  $\lambda_1 + k$ , se tiene que,  $\mathbf{e}(P + kI) = (\lambda_1 + k)\mathbf{e}$ . Por lo cual, el vector  $\mathbf{e}$ , es un vector propio para  $P$  con valor propio  $\lambda_1$ ,  $\mathbf{e}(P) = (\lambda_1)\mathbf{e}$ .

Además, usando que  $\mathbf{e}$  es un vector positivo, y que la desigualdad (4.15) indica que  $(\dot{U}_i, \dot{V}_i) \triangleleft (U_i, V_i)^T$  entrada por entrada, para  $t > t_M := \max\{t_N, t_{wi}, t_{Sv}\}$ , se tiene que el producto interno entre los vectores  $\mathbf{e}$  y  $(U_i(t), V_i(t))$  cumple la desigualdad:

$$0 \leq \frac{d}{dt} \mathbf{e} \cdot (U_i(t), V_i(t)) \leq \lambda_1 \mathbf{e} \cdot (U_i(t), V_i(t)) \quad (4.19)$$

Ahora, ya que el producto interno entre el vector constante  $\mathbf{e}$  y  $(U_i(t), V_i(t))$  es una función real valuada con variable dependiente  $t$ , se usa que:

$$0 \leq \frac{\frac{d}{dt} (\mathbf{e} \cdot (U_i(t), V_i(t)))}{\mathbf{e} \cdot (U_i(t), V_i(t))} \leq \lambda_1$$

Por lo cual, integrando ambos lados se obtiene:

$$0 \leq \mathbf{e} \cdot (U_i(t), V_i(t)) \leq C e^{\lambda_1(t-t_*)} \quad (4.20)$$

para  $t > t_* > t_M$ . Y puesto que  $\lambda_1 < 0$ , se sigue que  $\mathbf{e} \cdot (U_i(t), V_i(t)) \rightarrow (0, 0)$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Además, como  $\mathbf{e}$  es un vector positivo, se concluye que

$$(U_i(t), V_i(t)) \rightarrow 0 \quad \text{cuando } t \rightarrow \infty.$$

Retomando la ecuación para  $W$ , puesto que  $U(t) \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , para  $\epsilon > 0$  existe  $t > t_u > 0$  tal que,

$$\begin{aligned} \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - (\mathbf{r}_i \cdot \mathbf{B} + \mu_h) W_i \\ &\leq \gamma_i^w U_i - \mu_h W_i \\ &\leq \gamma_i^w \epsilon - \mu_h W_i \end{aligned}$$

Una solución a una ecuación de la forma  $\dot{y}(t) = \gamma_i^w \epsilon - \mu_h y(t)$  es

$$\begin{aligned} y(t) &= \left( \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \epsilon e^{\mu_h t} + k_1 \right) e^{-\mu_h t} \\ &= \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \epsilon + k_1 e^{-\mu_h t} \end{aligned}$$

Usando que,  $y(0) = W_i(0) = 0$ ,  $k_1 = \frac{\gamma_i^w}{\mu_h} \epsilon$ , y por tanto:

$$y(t) = \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \epsilon - \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \epsilon e^{-\mu_h t}$$

Nuevamente, por un argumento de comparación, se tiene que  $W_i(t) \leq y(t) \rightarrow \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \epsilon$  cuando  $t \rightarrow \infty$ . Así, para todo  $\epsilon > 0$  suficientemente pequeño, se tiene que  $W_i^\infty(t) \leq \epsilon$ , por lo que  $W_i(t) \leq 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$ , y como  $W_i(t) \geq 0$ , se concluye que  $W(t) \rightarrow 0$ .

En resumen, hemos visto que:  $(U_i(t), V_i(t), W_i(t)) \rightarrow (0, 0, 0)$  y  $S(t) \leq N(t) \rightarrow \Pi_h/\mu_h$ .

Finalmente, como  $V_i(t) \rightarrow 0$  cuando  $t \rightarrow \infty$  para  $\epsilon > 0$  se tiene que  $V_i(t) \leq \epsilon$  para  $i = 1, \dots, 4$  y  $t > t_*$ , resulta que,

$$\dot{S} \geq \Pi_h - \frac{\text{máx}_i \beta_i}{\Pi_h/\mu_h} \epsilon S - \mu_h S$$

Así,

$$S(t) \geq \frac{\Pi_h}{\mu_h + \frac{\text{máx}_i \beta_i \epsilon}{\Pi_h/\mu_h}} \quad (4.21)$$

Por lo cual, para  $S_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} \inf_{\tau \geq t} S(t)$  se puede ver que  $S_\infty \geq \frac{\Pi_h}{\mu_h} = \Pi_h/\mu_h$ , cuando  $\epsilon \rightarrow 0$ . Por lo tanto, se concluye que

$$(S, U_1, V_1, W_1, \dots, U_4, V_4, W_4) \rightarrow X_0 := (\Pi_h/\mu_h, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \in \Omega$$

Es decir,  $X_0$  es globalmente asintóticamente estable si

$$R_0^2 \leq \frac{1}{\left(1 + 4r_M \frac{\gamma_M^w}{\mu_h}\right)}, \quad (4.22)$$

$$\text{donde } r_M := \text{máx}_{i,j} r_j^i, i, j \in \{1, 2, 3, 4\}, \quad \gamma_M^w := \text{máx}_i \gamma_i^w, i \in \{1, 2, 3, 4\}$$

La condición para  $R_0$  en la desigualdad (4.22) se puede considerar como una condición para las tasas de reinfección  $r_M$ .

$$0 \leq r_M \leq \frac{1}{4} \frac{\mu_h}{\gamma_M^w} \left( \frac{1}{R_0^2} - 1 \right). \quad (4.23)$$

□

Notemos que en el teorema 4.2.2 la desigualdad (4.22) es una condición suficiente pero no necesaria. Sin embargo, la estructura del modelo permite identificar una relación entre las tasas de reinfección de un modelo multiserotipo con las estabilidad del punto libre de la enfermedad.

La demostración del Teorema 4.2.2 sigue un esquema basado en teoría de matrices [14], y es una extensión de la metodología de demostración estabilidad global de un modelo para analizar el efecto anti-retroviral en el control de VIH a nivel celular [36] (en este modelo no se contempla reinfección). La extensión a esta metodología consiste en dos aspectos principales: 1. Las comparaciones matriciales se aplican a un modelo de reinfección multiserotipo, y 2. En la demostración que se propone en esta tesis además se encuentra que la estabilidad global depende de las tasas de reinfección.

### 4.3. Existencia de puntos de equilibrio endémicos en las paredes del cono positivo $\mathbf{R}_+^{13}$

En el modelo reducido (4.8), el punto de equilibrio libre de la enfermedad está dado por

$$X_0 = (\Pi_h/\mu_h, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \in \Omega,$$

usando el orden en las variables  $(S, U_i, W_i, V_i), i = 1, \dots, 4$ .

Por otra parte, para hallar los puntos de equilibrio no triviales consideramos las expresiones para las ceroquinas del sistema reducido (4.8).

En la Tabla (4.2) se muestran las ecuaciones del sistema con las respectivas ecuaciones para las ceroquinas.

Ecuaciones	Ceroquinas
$\dot{S} = \Pi_h - \left( \sum_{i=1}^4 B_i \right) S - \mu S$	$S = \frac{\Pi_h}{B + \mu_h}$
$\dot{U}_i = B_i (S + \mathbf{r}^i \cdot W) - (\gamma_i + \mu) U_i,$	$U_i = \frac{B_i}{(\gamma_i + \mu)} (S + \mathbf{r}^i \cdot W)$
$\dot{W}_i = \gamma_i^w U_i - (\mathbf{r}_i \cdot B) W_i - \mu_h W_i,$	$W_i = \left( \frac{\gamma_i^w}{\mathbf{r}_i \cdot B + \mu} \right) U_i$
$\dot{V}_i = A_i \left( \Pi_v/\mu_v - \sum_{j=1}^4 V_j \right) - \mu_v V_i,$	$V_i = \frac{A_i}{A_i + \mu_v} \left( \Pi_v/\mu_v - \sum_{j \neq i} V_j \right)$

Cuadro 4.2: Ecuaciones y ceroquinas del sistema (4.8).

Simplificando las ecuaciones de las ceroquinas, éstas se reducen a ecuaciones (4.24) para  $U_i$  y  $V_i$ . Las ecuaciones para el resto de variables  $U_i, V_i, i \neq j$  se obtienen cambiando los índices correspondientes.

4.3. EXISTENCIA DE PUNTOS DE EQUILIBRIO ENDÉMICOS EN LAS PAREDES DEL CONO POSITIVO  $\mathbf{R}_+^{13}$

---

$$\begin{aligned} U_1 &= \frac{B_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{\Pi_h}{B + \mu_h} + (r_1^1, r_2^1, r_3^1, r_4^1) \cdot (W_1, W_2, W_3, W_4) \right] \\ &= \frac{B_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{\Pi_h}{B + \mu_h} + (r_1^1, \dots, r_4^1) \cdot \left( \frac{\gamma_1^w U_1}{\mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{B} + \mu_h}, \dots, \frac{\gamma_4^w U_4}{\mathbf{r}_4 \cdot \mathbf{B} + \mu_h} \right) \right] \end{aligned}$$

Mientras que, las ecuaciones para los mosquitos infecciosos son

$$V_1 = \frac{A_1}{A_1 + \mu_v} (\Pi_v / \mu_v - V_2 - V_3 - V_4)$$

En resumen las ecuaciones para las ceroclinas se muestran en (4.24)

$$\begin{aligned} U_1 &= \frac{B_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{\Pi_h}{B + \mu_h} + (r_1^1, \dots, r_4^1) \cdot \left( \frac{\gamma_1^w U_1}{\mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{B} + \mu_h}, \dots, \frac{\gamma_4^w U_4}{\mathbf{r}_4 \cdot \mathbf{B} + \mu_h} \right) \right] \\ V_1 &= \frac{A_1}{A_1 + \mu_v} (\Pi_v / \mu_v - V_2 - V_3 - V_4) \end{aligned} \quad (4.24)$$

Usando las ecuaciones para las fuerzas de infección de humanos a mosquitos y viceversa:

$$A_1 = \frac{\alpha_1 U_1}{\Pi_h / \mu_h}, \quad B_1 = \frac{\beta_1 V_1}{\Pi_v / \mu_v}$$

y las ecuaciones (4.24), dichas fuerzas de infección se expresan en (4.25).

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{\alpha_1}{\Pi_h / \mu_h} \frac{B_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{\Pi_h}{B + \mu_h} + (r_1^1, \dots, r_4^1) \cdot \left( \frac{\gamma_1^w U_1}{\mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{B} + \mu_h}, \dots, \frac{\gamma_4^w U_4}{\mathbf{r}_4 \cdot \mathbf{B} + \mu_h} \right) \right] \\ B_1 &= \frac{\beta_1}{\Pi_h / \mu_h} \frac{A_1}{A_1 + \mu_v} \left[ \Pi_v / \mu_v \left( 1 - \frac{B_2}{\beta_2} - \frac{B_3}{\beta_3} - \frac{B_4}{\beta_4} \right) \right] \end{aligned} \quad (4.25)$$

donde  $\mathbf{r}_1 = (r_1^1, \dots, r_4^1)$ ,  $\mathbf{r}^1 = (r_1^1, \dots, r_4^1)$ ,  $B = B_1 + \dots + B_4$  y  $\mathbf{B} = (B_1, \dots, B_4)$ , usando la notación vectorial indicada en la Tabla 4.1.

### 4.3.1. Existencia de puntos de equilibrio con un sólo tipo de infección

En el caso en que  $U_j = 0, V_j = 0$ , excepto para uno de los serotipos, las condiciones para la existencia de puntos de equilibrios endémicos con un sólo tipo de infección se presentan en el Teorema (4.3.1).

**Teorema 4.3.1** (Existencia de los puntos de equilibrio en la frontera del cono positivo  $\mathbf{R}_+^{13}$ ).

*En el modelo reducido (4.9), para cada serotipo  $i$ , tal que el número reproductivo básico asociado a este serotipo es mayor que uno,  $R_i > 1$ , existe el punto de equilibrio endémico correspondiente a un sólo tipo de infección de tipo  $i$ .*

*Es decir, existe un punto de equilibrio  $X_i^e \in \mathbb{R}_+^{13} \cup \bar{0} \cap \Omega$  con variables  $S_i^e, U_i^e, W_i^e, V_i^e$  distintas de cero y  $U_j^e = 0, W_j^e = 0, V_j^e = 0$  para  $j \neq i$ .*

*Demostración.*

La demostración se realiza suponiendo que no hay reinfección del mismo serotipo, i.e.  $r_i^i = 0, i = 1, 2, 3, 4$ . Sin pérdida de generalidad, suponemos que  $U_1, V_1 \neq 0$  y  $U_j = 0, V_j = 0$  para  $j \neq 1$ . Así, las ecuaciones (4.25) se reducen:

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{\alpha_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} B_1 \left[ \frac{\mu_h}{(B_1 + \mu_h)} \right] \\ B_1 &= \beta_1 \frac{A_1}{A_1 + \mu_v} \left[ \frac{\mu_h \Pi_v}{\Pi_h \mu_v} \right] \end{aligned} \quad (4.26)$$

Despejando  $A_1$  de la segunda ecuación en (4.26), y usando que  $N_\infty = \Pi_h/\mu_h, M_\infty = \Pi_v/\mu_v$ , se tiene  $A_1(\beta_1 M_\infty - N_\infty B_1) = \mu_v N_\infty B_1$ . Así resultan dos ecuaciones para  $A_1$  con respecto a  $B_1$ :

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{\alpha_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} B_1 \left[ \frac{\mu_h}{(B_1 + \mu_h)} \right] \\ A_1 &= \frac{\mu_v N_\infty B_1}{\beta_1 M_\infty - N_\infty B_1} \end{aligned}$$

Por lo cual, el punto endémico existe si se cumple:

4.3. EXISTENCIA DE PUNTOS DE EQUILIBRIO ENDÉMICOS EN LAS PAREDES DEL CONO POSITIVO  $\mathbf{R}_+^{13}$

---

$$\begin{aligned} \frac{\alpha_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \frac{\mu_h B_1}{(B_1 + \mu_h)} &= \frac{\mu_v B_1}{\beta_1 M_\infty - N_\infty B_1} \\ &= \frac{N_\infty}{N_\infty} \frac{\mu_v B_1}{\beta_1 (M_\infty/N_\infty) - B_1} \end{aligned}$$

Como  $B_1 \neq 0$ , simplificando se obtiene:

$$\begin{aligned} \frac{\alpha_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \frac{\mu_h}{(B_1 + \mu_h)} &= \frac{\mu_v}{\beta_1 (M_\infty/N_\infty) - B_1}, \\ \frac{\alpha_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left( \beta_1 \frac{M_\infty}{N_\infty} - B_1 \right) &= \frac{\mu_v}{\mu_h} (B_1 + \mu_h), \\ B_1 \left( \frac{\mu_v}{\mu_h} + \frac{\alpha_1 \beta_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \frac{M_\infty}{N_\infty} \right) &= \frac{\alpha_1 \beta_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} \frac{M_\infty}{N_\infty} - \mu_v \end{aligned}$$

Usando que los números reproductivos básicos están dados por  $R_i = \sqrt{\frac{\alpha_i \beta_i}{(\gamma_1 + \mu_h) \mu_v} \frac{M_\infty}{N_\infty}}$ ,

$$B_1 \left( \frac{\mu_v}{\mu_h} + \mu_v R_{01}^2 \right) = \mu_v (R_{01}^2 - 1).$$

De lo anterior, la expresión para  $B_1$  en términos de los parámetros es:

$$B_1 = \mu_h \frac{(R_{01}^2 - 1)}{(1 + \mu_h R_{01}^2)}.$$

Ahora, sustituyendo en la expresión para  $A_1$  se tiene:

$$\begin{aligned} A_1 &= \frac{\alpha_1}{(\gamma_1 + \mu_h)} B_1 \left[ \frac{\mu_h}{(B_1 + \mu_h)} \right] \\ &= \frac{\alpha_1 \mu_h}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{\frac{\mu_h (R_{01}^2 - 1)}{(1 + \mu_h R_{01}^2)} (1 + \mu_h R_{01}^2)}{\mu_h (R_{01}^2 - 1) + (1 + \mu_h R_{01}^2) \mu_h} \right] \\ &= \frac{\alpha_1 \mu_h}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{(R_{01}^2 - 1)}{(R_{01}^2 - 1) + (1 + \mu_h R_{01}^2)} \right] \\ &= \frac{\alpha_1 \mu_h}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{(R_{01}^2 - 1)}{(R_{01}^2 + \mu_h R_{01}^2)} \right]. \end{aligned}$$

### 4.3. EXISTENCIA DE PUNTOS DE EQUILIBRIO ENDÉMICOS EN LAS PAREDES DEL CONO POSITIVO $\mathbf{R}_+^{13}$

---

Por lo tanto, el punto de equilibrio endémico correspondiente a un sólo tipo de infección existe siempre que  $R_{0i} > 1$  y las expresiones para las fuerzas de infección de humanos a mosquitos y de mosquitos a humanos son:

$$A_1 = \frac{\alpha_1 \mu_h}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{(R_{01}^2 - 1)}{R_{01}^2 (1 + \mu_h)} \right],$$

$$B_1 = \mu_h \frac{(R_{01}^2 - 1)}{(1 + \mu_h R_{01}^2)}.$$

De manera que las soluciones que determinan el punto endémico con un sólo tipo de infección,  $i = 1$  son:

$$U_1 = \frac{\mu_h N_\infty}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{(R_{01}^2 - 1)}{(R_{01}^2 (1 + \mu_h))} \right]$$

$$V_1 = \mu_h \frac{N_\infty}{\beta_1} \frac{(R_{01}^2 - 1)}{(1 + \mu_h R_{01}^2)}$$

Mientras que, sustituyendo en las ecuaciones de las ceroclinas para  $W_1$  y  $S$  resulta:

$$S = \frac{\Pi_h}{B_1 + \mu_h} = \frac{\Pi_h (1 + \mu_h R_{01}^2)}{\mu_h (R_{01}^2 + \mu_h R_{01}^2)} = \frac{\Pi_h (1 + \mu_h R_{01}^2)}{\mu_h R_{01}^2 (1 + \mu_h)}$$

$$W_1 = \left( \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \right) U_1 = \frac{\gamma_1^w}{\mu_h} \frac{\mu_h N_\infty}{(\gamma_1 + \mu_h)} \left[ \frac{(R_{01}^2 - 1)}{(R_{01}^2 + \mu_h R_{01}^2)} \right]$$

Por lo tanto, los puntos endémicos con un sólo tipo de infección  $i$  existen si su respectivo número reproductivo es mayor que uno.

□

Por otra parte, las dificultades para encontrar condiciones para la existencia del punto endémico en el interior del cono positivo  $\mathbf{R}_+^{13}$ , es decir, el punto de equilibrio en el que haya infecciones de todos los tipos, se discuten en el capítulo (8).

# Capítulo 5

## Interacciones entre Serotipos

En este capítulo se propone un enfoque de descripción de interacciones entre serotipos de dengue. Este enfoque se da en términos de tasas de reinfección, asociadas a cambios en la susceptibilidad del hospedero debidos a infecciones previas. A diferencia de los enfoques previos (Capítulo 2), las interacciones entre serotipos contemplan relaciones entre los cuatro serotipos mediante tasas de reinfección que se representan en una matriz a la que denominamos *Matriz de reinfección*. Con esta representación es posible plantear posibles relaciones entre dichas tasas de reinfección y la similaridad entre serotipos. Los tipos de similaridad entre serotipos que se abordan en este capítulo son las distancias: genética y antigénica. En eset caso, tomamos distancia para referirnos a similaridad entre serotipos (Los serotipos más similares son los más cercanos y los más disimilares son los más lejanos).

Las definiciones en este Capítulo son: interacción entre serotipos, distancia entre serotipos, matriz de reinfección, reinfección total y jerarquía entre serotipos.

La reducción y planteamiento del modelo multiserotipo presentado en el Capítulo 3, es una forma de representar las interacciones entre serotipos por medio de las tasas de reinfección, pues éstas tienen información de tipo y orden entre infecciones (previa y subsecuente sin tomar en cuenta toda la secuencia de infecciones). Así, la propuesta de definición de interacciones entre serotipos del virus de dengue descrita en este Capítulo, se basa en comparar parejas de serotipos  $(i, j)$  en términos de posibles efectos en la susceptibilidad de individuos hacia infecciones subsecuentes por serotipo  $j$ , dada infección previa por serotipo  $i$ .

Por otra parte, aunque la clasificación de los serotipos se ha dado tradicionalmente

en términos genéticos, recientemente se ha discutido la clasificación antigénica entre ellos, la cual relaciona a los serotipos de acuerdo a que tan bien los anticuerpos generados por infecciones previas neutralizan a serotipos subsecuentes [13, 48]. En el modelo de interacciones de este trabajo, ambas distancias entre serotipos se incorporan mediante asociaciones a cambios en la susceptibilidad de un individuo para adquirir una infección secundaria debida a infecciones previas.

A continuación se presentan aspectos generales respecto a reacciones inmunológicas cruzadas, interacciones entre serotipos, distancia entre serotipos, reinfecciones y jerarquía entre serotipos, desde un punto de vista teórico, pero que a su vez, permite incorporar orden y tipo de infecciones en la susceptibilidad inducida en el hospedero.

Por otra parte, algunas contribuciones en el desarrollo de interacciones entre serotipos, en términos de mediciones de distancia entre serotipos, son: con base genética [17], y con base antigénica [48], y más recientemente en [13].

### 5.1. Reacciones inmunológicas cruzadas

Los escenarios de reacciones cruzadas que se presentan, en términos de los posibles efectos que inducen en el proceso de reinfección, son:

- **Protección:** El efecto de una reacción de tipo protección induce una reducción de la susceptibilidad de los individuos a adquirir una infección subsecuente debido a una infección previa. Esto se ve reflejado en que la tasa de reinfección disminuye en este tipo de reacción.
- **Amplificación:** El efecto de una reacción de tipo Amplificación genera un incremento en la susceptibilidad de los individuos a reinfecciones subsecuentes debido a infecciones previas. Esto se ve reflejado en que la tasa de reinfección aumenta en este tipo de reacción.

### 5.2. Interacciones entre serotipos

En el modelo de interacción multiserotipo que se propone en esta tesis (Capítulo 3), el estudio de la transmisión de infecciones por distintos serotipos, se centra en el proceso de reinfección, la cual involucra tasas de reinfección que representan distinción

en la susceptibilidad de individuos para adquirir nuevas infecciones con respecto a las previas.

Sean  $i, j \in \{1, \dots, 4\}$ , decimos que el serotipo  $i$  interactúa con el serotipo  $j$  si la infección del hospedero por serotipo  $i$  induce una reacción cruzada (ya sea de protección o de amplificación) para adquirir una infección subsecuente de tipo  $j$ .

### 5.3. Matriz de reinfecciones

Los experimentos realizados en [48] y en [13] indican que las reacciones cruzadas entre serotipos no son simétricas debido a variabilidad entre subtipos de cada serotipo. Incluso, entre muestras del mismo serotipo, pero subtipos diferentes, presentan reacciones cruzadas. Debido a estas observaciones, proponemos una matriz a la que denominaremos como Matriz de Reinfección para representar interacciones entre serotipos mediante tasas de reinfecciones asociadas a susceptibilidades de los individuos que han experimentado previas infecciones.

**Definición 3** (Matriz de reinfección para cuatro serotipos).

Sea  $\mathcal{R} \in M_{4 \times 4}(\mathbb{R})$  cuyas entradas  $r_{ij} = r_i^j$ ,  $i, j \in \{1, \dots, 4\}$  representan la tasa a la cual individuos previamente infectados y recuperados de infección tipo  $i$  adquieren una infección subsecuente del tipo  $j$ .

$$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} r_1^1 & r_1^2 & r_1^3 & r_1^4 \\ r_2^1 & r_2^2 & r_2^3 & r_2^4 \\ r_3^1 & r_3^2 & r_3^3 & r_3^4 \\ r_4^1 & r_4^2 & r_4^3 & r_4^4 \end{pmatrix}$$

Así, la interacción entre el serotipo  $i$  y el serotipo  $j$  se representa por la tasa de reinfección  $r_i^j$ . Notemos que, la matriz de reinfección puede incluir tasas de reinfección  $r_i^i$  que representan reinfección por el mismo serotipo.

### 5.4. Distancia entre serotipos

La hipótesis principal para definir distancia entre serotipos, en términos de las interacciones entre ellos, es la siguiente: La distancia entre serotipos está relacionada con

#### 5.4. DISTANCIA ENTRE SEROTIPOS

---

la susceptibilidad a infecciones subsecuentes debido al tipo y orden en que suceden las infecciones. Así, la distancia entre los serotipos se relaciona con las tasas de reinfección de la siguiente manera:

- Suponemos que los serotipos más cercanos son más fácilmente reconocibles por el sistema inmunológico del hospedero, por lo que inducen disminución de la susceptibilidad de éste y por tanto, un decremento también en la tasa de reinfección entre dichos serotipos.
- Los serotipos más lejanos son menos reconocibles por el sistema inmunológico del hospedero, por lo que promueven un aumento de la susceptibilidad del mismo y por consiguiente, un incremento en la tasa de reinfección entre dichos serotipos.

Por simplicidad suponemos que las interacciones entre serotipos son simétrica, es decir,  $r_i^j = r_j^i$  y que  $r_i^i = 0$ , es decir, que no habrá reinfecciones por el mismo tipo de virus. Sin embargo, la estructura del modelo permite explorar los escenarios no simétricos y de reinfección por el mismo serotipo.

Por otra parte, la distancia genética [17] se refiere a la comparación de aminoácidos en la secuencia genética, y la distancia antigénica entre serotipos, se refiere a la medición de títulos de anticuerpos generados por el sistema inmune [49]. En ambos casos, no es posible identificar un factor de proporcionalidad entre las tasas de reinfección y la distancia entre serotipos. Por lo cual, solamente se toman en cuenta las relaciones de cercanía entre pares de serotipos (Definición 4).

**Definición 4** (Distancia entre serotipos).

*Sean  $i, j, k, l \in \{1, \dots, 4\}$ , indicamos distancia entre serotipos a un número real adimensional que relaciona pares de serotipos. Así, decimos que los serotipos  $i$  y  $j$  son más cercanos (similares) que los serotipos  $k$  y  $l$  si*

$$d_i^j \leq d_k^l$$

De este modo, la relación de distancia  $d_i^j \leq d_k^l$ , induce el mismo orden  $r_i^j \leq r_k^l$ ,  $i, j, k, l \in \{1, 2, 3, 4\}$ . En el caso de distancia simétrica, se tienen seis valores. Por ejemplo, si suponemos que la distancia por pares de los cuatro serotipos de dengue mantiene el

orden  $d_1^2 > d_1^3 > d_1^4 > d_2^3 > d_2^4 > d_3^4$ , entonces los valores de la tasas de reinfección asociadas a cada par de serotipos cumplen que  $r_1^2 > r_1^3 > r_1^4 > r_2^3 > r_2^4 > r_3^4$ .

Notemos que las definiciones (3) y (4) permiten tomar en cuenta escenarios de relaciones no simétricas entre los serotipos, lo que permite explorar el efecto de reinfecciones que dependen del orden en que suceden las infecciones [38].

### 5.4.1. Distancia genética vs distancia antigénica

Las matrices de distancia que se toman en esta tesis como matrices de reinfección basadas en distancia genética y antigénica, se basan en las relaciones de orden de las matrices genética y antigénica de las relaciones de similaridad en términos de nucleótidos del genoma de los serotipos [17] y recientemente en términos de la reacción inmunológica en la producción de anticuerpos [13], respectivamente (Ver Capítulo 2).

La Tabla 5.1 muestra similaridad genética entre los cuatros serotipos, representada por porcentajes de similitud entre pares de serotipos de acuerdo a sus secuencias genéticas [17]. Mientras que, la matriz de distancia antigénica se obtiene de la medición de títulos de anticuerpos generados por reacciones cruzadas del sistema inmune del hospedero. En este caso, el estudio presentado en [13] muestra una matriz, no sólo de cuatro serotipos sino con subtipos de los serotipos con lo que distinguen 16 clústers antigénicos (La matriz original de distancia antigénica se muestra en el Capítulo 2). Sin embargo, para usar el modelo de cuatro serotipos, tomamos el promedio de los valores para cada grupo de subtipos de cada serotipo para obtener la matriz de la Tabla (5.2).

Si tomamos las relaciones de orden de la distancia entre serotipos de los elementos arriba de la diagonal de las Tablas 5.1 y 5.2, las distancias entre serotipos indican que:

- **Distancia genética:**  $d_1^4 < d_3^4 < d_1^2 < d_1^3 < d_2^3 < d_2^4$   
 Esto indica que, los serotipos más cercanos genéticamente son DENV1 y DENV4 y los mas lejanos son DENV2 y DENV4 [17].
- **Distancia antigénica:**  $d_3^4 < d_2^4 < d_2^3 < d_1^3 < d_1^4 < d_1^2$   
 Esto indica que, los serotipos más cercanos antigénicamente son DENV3 y DENV4 y los más lejanos son DENV1 y DENV2 [13].

Sin embargo, por la dificultad de determinar relaciones específicas entre la suscetibilidad y la distancia entre serotipos, consideramos que las tasas de reinfección mantienen

#### 5.4. DISTANCIA ENTRE SEROTIPOS

---

RNA	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4
DENV1	100	42	38	73
DENV2	36	100	24	23
DENV3	30	34	100	52
DENV4	73	34	55	100

Cuadro 5.1: Porcentaje de similaridad genética medida de porcentaje de coincidencia de nucleotidos en la secuencia genética de los cuatro serotipos [17]. Cada porcentaje representa el promedio de al menos cinco experimentos. A mayor porcentaje, mayor similaridad entre serotipos, y por tanto menor distancia genética entre ellos. Esta Tabla muestra relaciones de distancia no simétricas, donde  $d_1^4 < d_3^4 < d_1^2 < d_1^3 < d_2^3 < d_2^4$ , sin embargo  $d_3^1 > d_3^2 = d_4^2 > d_2^1 > d_4^3 > d_4^1$

RNA	DENV1	DENV2	DENV3	DENV4
DENV1	0.1125	2.9083	2.0937	1.9083
DENV2	2.2583	0.4277	1.7375	1.25
DENV3	2.8687	2.5083	0.0375	0.9416
DENV4	2.875	2.6111	1.4416	0.0888

Cuadro 5.2: Distancia antigénica promedio entre serotipos ( $\log_2$  de la medición de títulos) para los subtipos de cada serotipo [13]. En este caso, a mayor valor, mayor distancia entre serotipos. Esta Tabla muestra relaciones de distancia no simétricas, donde  $d_3^4 < d_2^4 < d_2^3 < d_1^4 < d_1^3 < d_1^2$ , pero  $d_4^2 > d_2^1 > d_3^2 > d_4^2 > d_3^1 > d_4^1$ .

el orden inducido por las relaciones indicadas entre serotipos, pero con valores en el intervalo  $[0, 1]$  para reacción de tipo protección [26, 27], y el intervalo  $(1, 2]$  para reacción de tipo amplificación como valores base para las matrices de reinfección [5], aunque en otros modelos toman valores mas grandes [26],[50].

Así, para cada tipo de distancia usamos dos matrices de reinfección para indicar interacción por reacción cruzada, de protección o amplificación, para cada tipo de distancia entre serotipos, respectivamente, como se indica en las Tablas 5.3 y 5.4:

## 5.5. JERARQUÍA ENTRE SEROTIPOS

---

Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética	
Con protección cruzada	Con amplificación cruzada
$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} 0. & 0.7 & 0.8 & 0.5 \\ 0.7 & 0. & 0.9 & 1. \\ 0.8 & 0.9 & 0. & 0.6 \\ 0.5 & 1. & 0.6 & 0. \end{pmatrix}$	$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} 0. & 1.7 & 1.8 & 1.5 \\ 1.7 & 0. & 1.9 & 2. \\ 1.8 & 1.9 & 0. & 1.6 \\ 1.5 & 2. & 1.6 & 0. \end{pmatrix}$

Cuadro 5.3: Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética  $\mathcal{R}$  para protección y amplificación como se indica: Las tasas de reinfeción cumplen que  $r_1^4 < r_3^4 < r_1^2 < r_1^3 < r_2^3 < r_2^4$  5.1. Los intervalos considerados para las tasas de reinfeción son  $[0, 1]$ , para protección, y  $[1, 2]$  para amplificación [6].

Matrices de Reinfeción basadas en distancia antigénica	
Con protección cruzada	Con amplificación cruzada
$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} 0. & 1. & 0.9 & 0.8 \\ 1. & 0. & 0.7 & 0.6 \\ 0.9 & 0.7 & 0. & 0.5 \\ 0.8 & 0.6 & 0.5 & 0. \end{pmatrix}$	$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} 0. & 2. & 1.9 & 1.8 \\ 2. & 0. & 1.7 & 1.6 \\ 1.9 & 1.7 & 0. & 1.5 \\ 1.8 & 1.6 & 1.5 & 0. \end{pmatrix}$

Cuadro 5.4: Matrices de Reinfeción basadas en distancia antigénica  $\mathcal{R}$  para protección y amplificación. Las tasas de reinfeción cumplen que  $r_3^4 < r_2^4 < r_2^3 < r_1^4 < r_1^3 < r_1^2$ . Los intervalos considerados para las tasas de reinfeción son  $[0, 1]$ , para protección, y  $[1, 2]$  para amplificación [6].

## 5.5. Jerarquía entre serotipos

Por otra parte, dado que las entradas de la matriz de reinfeción representan las tasas de reinfeción, se puede definir que la suma de los elementos de cada columna indican la contribución total de todos individuos infectados previamente con los serotipos  $i$  hacia el serotipo  $j$  indicado por el índice de cada columna. Definimos a esta contribución como reinfeción total de entrada (Definición 5).

**Definición 5** (Reinfeción total de entrada).

Sea  $\mathcal{R}$  una matriz de reinfeción (definición 3). La columna  $j$  ( $\mathcal{R}[:, j]$ ) representa las tasas de reinfeción de infecciones de tipo  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  a infecciones de tipo  $j$ .

5.5. JERARQUÍA ENTRE SEROTIPOS

---

$$\mathcal{R}[:, j] = \begin{pmatrix} r_1^i \\ r_2^i \\ r_3^i \\ r_4^i \end{pmatrix}$$

Así, la suma de los valores de los valores de cada columna indica la contribuciones de infecciones previas de los otros tipos a infecciones de tipo  $j$ .

Estos es,  $\mathbf{h}_j := \sum_{i=1}^4 r_i^j$  es la reinfección total de entrada para el serotipo  $j$ .

Las Tablas 5.5 y 5.6 indican las jerarquías de reinfección para las Matrices de Reinfección basadas en distancia genética (de la Tabla 5.3) y antigénica (de la Tabla 5.4).

Matrices de Reinfección $\mathcal{R}$ con protección cruzada				
	$\mathcal{R}[:, 1]$	$\mathcal{R}[:, 2]$	$\mathcal{R}[:, 3]$	$\mathcal{R}[:, 4]$
$\mathcal{R}[1, :]$	0.	0.7	0.8	0.5
$\mathcal{R}[2, :]$	0.7	0.	0.9	1.
$\mathcal{R}[3, :]$	0.8	0.9	0.	0.6
$\mathcal{R}[4, :]$	0.5	1.	0.6	0.
	$\mathbf{h}_1 = 2$	$\mathbf{h}_2 = 2.6$	$\mathbf{h}_3 = 2.3$	$\mathbf{h}_4 = 2.1$
Matrices de Reinfección $\mathcal{R}$ con amplificación cruzada				
	$\mathcal{R}[:, 1]$	$\mathcal{R}[:, 2]$	$\mathcal{R}[:, 3]$	$\mathcal{R}[:, 4]$
$\mathcal{R}[1, :]$	0.	1.7	1.8	1.5
$\mathcal{R}[2, :]$	1.7	0.	1.9	2.
$\mathcal{R}[3, :]$	1.8	1.9	0.	1.6
$\mathcal{R}[4, :]$	1.5	2.	1.6	0.
	$\mathbf{h}_1 = 5$	$\mathbf{h}_2 = 5.6$	$\mathbf{h}_3 = 5.3$	$\mathbf{h}_4 = 5.1$

Cuadro 5.5: La suma de cada columna de las Matrices de Reinfección basadas en distancia genética  $\mathcal{R}$  muestran la jerarquía de reinfección  $\mathbf{h}_i$  para cada serotipo. Las tasas de reinfección satisfacen:  $r_1^4 < r_3^4 < r_1^2 < r_1^3 < r_2^3 < r_2^4$  y la jerarquía de reinfección obtenida para dicha matriz es  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$  es la jerarquía de Reinfección obtenida.

## 5.5. JERARQUÍA ENTRE SEROTIPOS

---

Matrices de Reinfeción $\mathcal{R}$ con protección cruzada				
	$\mathcal{R}[:, 1]$	$\mathcal{R}[:, 2]$	$\mathcal{R}[:, 3]$	$\mathcal{R}[:, 4]$
$\mathcal{R}[1, :]$	0.	1.	0.9	0.8
$\mathcal{R}[2, :]$	1.	0.	0.7	0.6
$\mathcal{R}[3, :]$	0.9	0.7	0.	0.5
$\mathcal{R}[4, :]$	0.8	0.6	0.5	0.
	$\mathbf{h}_1 = 2.7$	$\mathbf{h}_2 = 2.3$	$\mathbf{h}_3 = 2.1$	$\mathbf{h}_4 = 1.9$
Matrices de Reinfeción $\mathcal{R}$ con amplificación cruzada				
	$\mathcal{R}[:, 1]$	$\mathcal{R}[:, 2]$	$\mathcal{R}[:, 3]$	$\mathcal{R}[:, 4]$
$\mathcal{R}[1, :]$	0.	2.	1.9	1.8
$\mathcal{R}[2, :]$	2.	0.	1.7	1.6
$\mathcal{R}[3, :]$	1.9	1.7	0.	1.5
$\mathcal{R}[4, :]$	1.8	1.6	1.5	0.
	$\mathbf{h}_1 = 5.7$	$\mathbf{h}_2 = 5.3$	$\mathbf{h}_3 = 5.1$	$\mathbf{h}_4 = 4.9$

Cuadro 5.6: La suma de cada columna de las Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética  $\mathcal{R}$  muestran la jerarquía de reinfeción  $\mathbf{h}_i$  para cada serotipo. Las tasas de reinfeción satisfacen:  $r_3^4 < r_2^4 < r_2^3 < r_1^4 < r_1^3 < r_1^2$  y la jerarquía de reinfeción obtenida para dicha matriz es  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$  es la jerarquía de Reinfeción obtenida.

Por otra parte, dado que las entradas de la matrix de reinfeción representan la distancia entre serotipos, en términos de tasas de reinfeción, se tiene que las contribuciones a las reinfeciones totales con mayor peso son las de los serotipos más cercanos.

Ahora, notemos que se tienen dos relaciones importantes entre los serotipos: parámetros de transmisión y reinfeción. Por un lado, la transmisibilidad de los serotipos, aunque se ha considerado que puede variar respecto al tipo de virus, ésta no considera dependencia con respecto a infecciones previas, mientras que, las tasas de reinfeción propuestas en este trabajo incorporan esta relación. Con estas dos características, es factible comparar a los serotipos y determinar jerarquías entre ellos.

En resumen, la definición de interacciones entre serotipos propuesta en este Capítulo se basa en cambios en la susceptibilidad del hospedero, lo que modifica las tasas de reinfeción por distintos serotipos. En este sentido, a pesar de la falta de datos sobre la medición de alteraciones específicas en la susceptibilidad de los individuos con previas infecciones, el marco teórico presentado, permite explorar hipótesis con respecto a las relaciones, por

pares, entre serotipos en términos de cercanía entre ellos. En este sentido, se supone que el incremento en la susceptibilidad a infecciones subsecuentes se debe a infecciones por serotipos lejanos, mientras que una posible disminución en dicha susceptibilidad puede estar asociada a infecciones por serotipos cercanos.

## 5.6. Escenarios de interacciones entre serotipos de dengue

Con este marco teórico, podemos explorar el efecto en la dinámica de distintos serotipos usando las siguientes suposiciones: El orden de cercanía por pares entre serotipos (de mayor a menor) induce el mismo orden en las tasas de reinfección. Es decir, los serotipos más cercanos inducen índices de susceptibilidad menores que los inducidos por serotipos más lejanos.

Descripción de los escenarios en términos de tres aspectos: tipo de distancia entre serotipos, tipo de reinfección y transmisión de los serotipos:

1. **Distancia entre serotipos:** El orden de distancia entre los serotipos inducido por las matrices en las Tablas 5.3 y 5.4.
  - **Distancia Genética:**  $d_1^4 < d_3^4 < d_1^2 < d_1^3 < d_2^3 < d_2^4$  [17].
  - **Distancia Antigénica basada:**  $d_3^4 < d_2^4 < d_2^3 < d_1^3 < d_1^4 < d_1^2$  [13].
2. **Tasas de reinfección basadas en distancia entre serotipos:** Las tasas de reinfección indican las tasas en las que los individuos adquieren una infección subsecuente debida a la susceptibilidad causada por algún tipo de infección previa. El orden de magnitud en las tasas es de dos tipos según la distancia entre serotipos:
  - **Reinfección con base en distancia genética:**  $r_1^4 < r_3^4 < r_1^2 < r_1^3 < r_2^3 < r_2^4$ . Este orden, induce jerarquía de reinfección asociada a las Matrices de Reinfección indicadas en la Tabla 5.3:  
 $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$ .
  - **Reinfección con base en distancia antigénica:**  $r_3^4 < r_2^4 < r_2^3 < r_1^3 < r_1^4 < r_1^2$ . Este orden, induce jerarquía de reinfección asociada a las Matrices de Reinfección indicadas en la Tabla 5.4:  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 = \mathbf{h}_4$ .

**3. Tipo de reinfección por reacción cruzada de cada serotipo:**

- **Protección.** Las tasas de reinfección tienen valores menores o igual a uno,  $0 \leq r_i^j \leq 1$ , pues esto representa una disminución de la susceptibilidad a una infección subsecuente, esto es, disminuye el efecto de la tasa de transmisión debido al tipo de infección previa.
- **Amplificación.** Las tasas de reinfección tienen valores mayores a uno,  $r_i^j \geq 1$ , pues esto representa un aumento en la susceptibilidad a infecciones subsecuentes, lo cual incrementa el efecto de la tasa de transmisión debido al tipo de infección previa.

**4. Transmisión de cada serotipo:** Las tasas de transmisión son el producto de la tasa de contacto mosquito humano y la probabilidad de que ese contacto genere una infección. Los parámetros de transmisión  $\alpha_i$  y  $\beta_i$  se toman como:

- **Transmisión homogénea,** es decir todas las tasas de infección (humano-vector y vector-humano) son iguales. Esto es,  $\alpha_i = \alpha_j$  y  $\beta_i = \beta_j$ , para todo  $i, j \in \{1, 2, 3, 4\}$
- **Transmisión heterogénea,** es decir, las tasas de infección (humano-vector y vector-humano) son todas distintas. Esto es,  $\alpha_i \neq \alpha_j$  y  $\beta_i = \beta_j$ , para todo  $i, j \in \{1, 2, 3, 4\}$

Los valores de los parámetros usados en distintos escenarios de interacciones entre serotipos mediante reinfección y transmisión se describen en el Capítulo 6.

# Capítulo 6

## Simulaciones: Interacciones entre serotipos

El objetivo en este capítulo es explorar el efecto de las interacciones entre serotipos definidas en el Capítulo (5) en la dinámica de los cuatro serotipos, en términos de cercanía (genética y antigénica) entre serotipos, el tipo de reinfección (protección y amplificación), y jerarquía de transmisión de los serotipos.

Para explorar los patrones de infecciones por cada serotipo, y el posible cambio en las frecuencias de su ocurrencia en una población de hospederos humanos, se muestran series de tiempo, casos acumulados, y transformada de Fourier para identificar frecuencias dominantes en la dinámica de infecciones.

Las simulaciones se generaron para 100 años. Las series de tiempo se muestran en días, los casos acumulados se tomaron de forma anual y el análisis de frecuencias de Fourier para casos acumulados de forma semanal.

Las simulaciones computacionales se realizaron en Python 3.7.1 usando la siguiente documentación:

- Para resolver sistemas de ecuaciones diferenciales el método `scipy.integrate.solve_ivp`.  
Link: [click para ir a la url scipy](#)
- Para calcular la transformada de Fourier de las series de tiempo paquetería `np.fft.fft`.  
Link: [click para ir a la url numpy](#).

## 6.1. Resumen del modelo

Para las simulaciones de este Capítulo usamos el modelo (6.1) con la suposición de que la tasa de reclutamiento de humanos es la misma que su tasa de mortalidad, y que las poblaciones totales de humanos y mosquitos son  $N = 1, M = 1$  [5]. Así, tenemos que la transmisión es de tipo acción de masas en el modelo de interacciones multiserotipo, ya que no se cuenta con datos sobre las unidades de las tasas de reinfección. Por otro lado, el modelo incorpora forzamiento periódico en la tasa de reclutamiento de los mosquitos para incluir el factor ecológico [74]. El diagrama compartimental de la población humana del modelo se encuentra en la Figura 6.1.

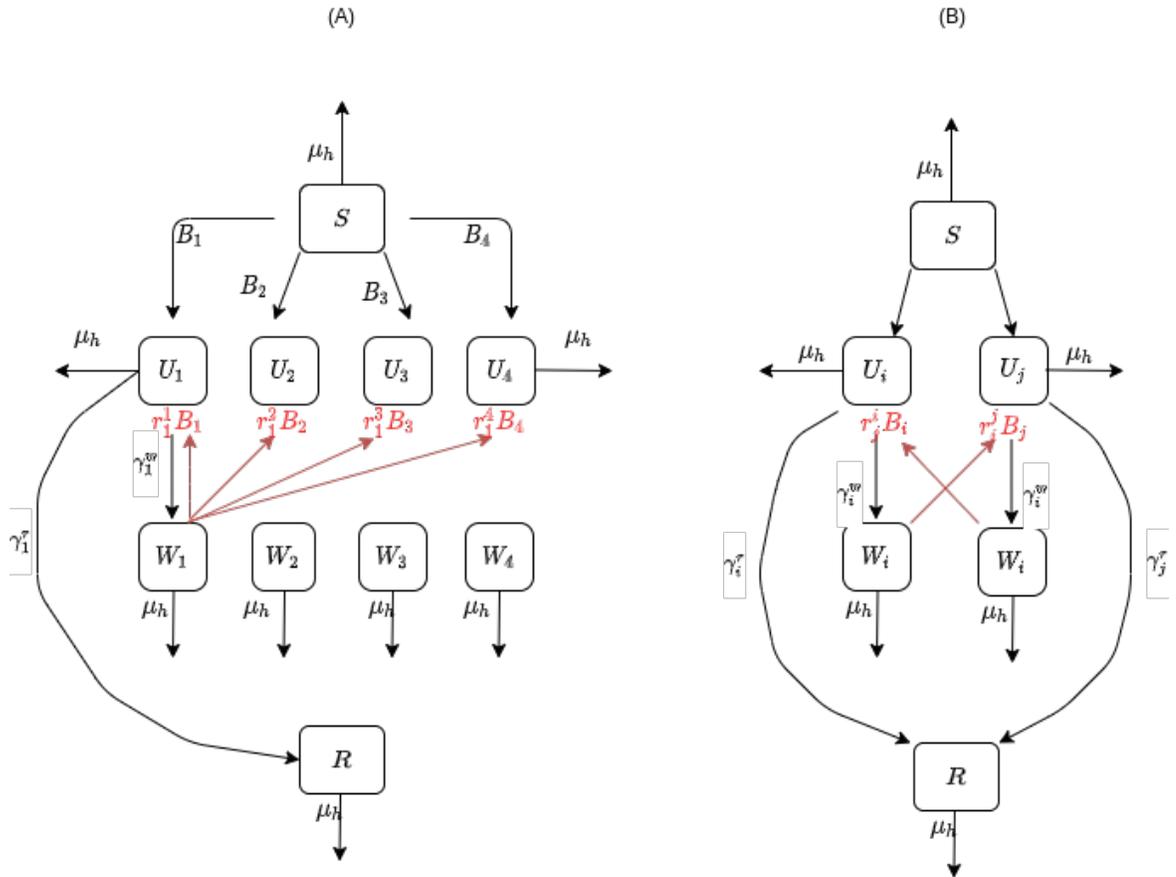


Figura 6.1: Diagrama de compartimentos del modelo (6.1).

## 6.1. RESUMEN DEL MODELO

---

Las ecuaciones para la población humana son:

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu_h - (B_1 + \dots + B_4)S - \mu_h S, \\
 \dot{U}_i &= B_i (S + r_1^i W_1 + r_2^i W_2 + r_3^i W_3 + r_4^i W_4) - (\gamma_i + \mu_h)U_i, \\
 \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - (r_i^1 B_1 + r_i^2 B_2 + r_i^3 B_3 + r_i^4 B_4) W_i - \mu_h W_i, \\
 \dot{R} &= \gamma_1^r U_1 + \gamma_2^r U_2 + \gamma_3^r U_3 + \gamma_4^r U_4 - \mu_h R.
 \end{aligned} \tag{6.1}$$

Y las ecuaciones para lo población de mosquitos,

$$\begin{aligned}
 \dot{S}_v &= \Pi_v - (A_1 + A_2 + A_3 + A_4)S_v - \mu_v S_v, \\
 \dot{V}_i &= A_i S_v - \mu_v V_i,
 \end{aligned}$$

donde,  $\Pi_v = \mu_v(1 + k\cos(2\pi/365))$ ,  $\gamma_i^w := r_i^w \gamma_i, \gamma_i^r := (1 - r_i^w)\gamma_i$  con  $\gamma_i^w + \gamma_i^r = \gamma_i$  como se definieron en el Capítulo 5. En este modelo, las fuerzas de infección se expresan como:

$$A_i = \alpha_i U_i, \quad B_i = \beta_i V_i$$

Por otra parte, los parámetros usados en las simulaciones se basan en los valores de la tabla :

Parámetro	Notación	Valor
Tasa de mortalidad de los humanos	$\mu_h$	$1/(75 * 365)$
Tasa de transmisión efectiva humano-vector	$\alpha_i$	$0.2 \in [0.2, 1]$
Tasa de recuperación de los humanos	$\gamma_i$	$1/7 \in [1/12, 1/4]$
Tasa de mortalidad de los mosquitos	$\mu_v$	$1/15 \in [1/15, 1/10]$
Tasa de transmisión efectiva vector-humano	$\beta_i$	$0.8 \in [0.2, 1]$

Cuadro 6.1: El rango de los parámetros se obtuvo de [54]. Por otra parte, las tasas de ingreso a las clases de susceptibles, y a recuperación completa son  $\gamma_i^w = r_i^w g_i$   $g_i^r = (1 - r_i^w)$  de modo que  $\gamma_i^w + \gamma_i^r = \gamma_i$ . El valor base que se toma es  $r_i^w = 0.9$ .

## 6.2. Escenarios de interacciones entre serotipos de dengue

Siguiendo la terminología biológica, el término homogéneo se refiere que los parámetros utilizados son iguales, mientras que heterogeneidad, se refiere a que éstos tienen distintos valores.

En las observaciones generales, el término alternancia se refiere a que hay intervalos de tiempo en los que ocurren mayor número de infecciones por algunos serotipos de dengue, pero no de otros. Por otra parte, el término cocirculación indica la ocurrencia de más de dos serotipos durante un intervalo de tiempo. La magnitud de los brotes denota el número de casos de infecciones, o al número de casos acumulados.

Usamos las Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética (Tabla 6.2), y en distancia antigénica (Tabla 6.3) con valores de los parámetros de transmisión, homogénea y heterogénea, en el intervalo  $[0, 1]$ [12]. Homogénea se refiere a que los parámetros de transmisión de todos los serotipos son iguales ( $\alpha_i, \beta_i$ , para  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ). Heterogénea se refiere a que los valores para dichos parámetros son diferentes para cada serotipo. Estos valores son elegidos para comparar con la jerarquía de reinfeción definida en el Capítulo 3. Los valores de los parámetros se seleccionaron motivados por las siguientes observaciones: Las sucesiones de infecciones DENV1/DENV2 y DENV1/DENV3 [39] están asociadas con Dengue severo, donde los serotipos DENV1 con DENV2 y DENV1 con DENV3 se reportan como los serotipos antigenicamente más lejanos [48, 13]; y sin embargo un estudio de números reproductivos [61], indicó que los serotipos DENV4 y DENV3 en su aparición en regiones de América, tenían números reproductivos más altos que los otros serotipos [61]. Así, buscamos explorar escenarios en los cuales la susceptibilidad del hospedero inducida por infecciones previas es más alta para los serotipos lejanos, mientras que los serotipos más cercanos tienen mayor transmisión que éstos. Con este fin, utilizamos la jerarquía de reinfeción y los números reproductivos obtenidos del modelo (6.1), siendo la tasa de reclutamiento de los mosquitos constante (Capítulo 4). Así, en el caso de transmisión heterogénea, asignamos las menores tasas de reinfeción a los serotipos con mayor transmisión. En la Matriz de Reinfeción basada en distancia genética,  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$ , por lo cual, escogemos valores para las tasas de transmisión tales que  $\alpha_2 < \alpha_3 < \alpha_4 < \alpha_1$  y  $\beta_2 < \beta_3 < \beta_4 < \beta_1$ , lo que implica que los números reproductivos por serotipo cumplen que  $R_{02} < R_{03} < R_{04} < R_{01}$ . En la Matriz de Reinfeción basada en distancia

## 6.2. ESCENARIOS DE INTERACCIONES ENTRE SEROTIPOS DE DENGUE

---

antigénica,  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$ , por lo que, se toman tasas de transmisión tales que  $\alpha_1 < \alpha_2 < \alpha_3 < \alpha_4$  y  $\beta_1 < \beta_2 < \beta_3 < \beta_4$ . Así,  $R_{01} < R_{02} < R_{03} < R_{04}$ . Los esquemas de comparación entre jerarquías de reinfección y de transmisión (en términos de los números reproductivos básicos) se muestran en las Figuras Fig.6.2(A) para Reinfección basada en distancia genética y Fig.6.2(B) para Reinfección basada en distancia antigénica.

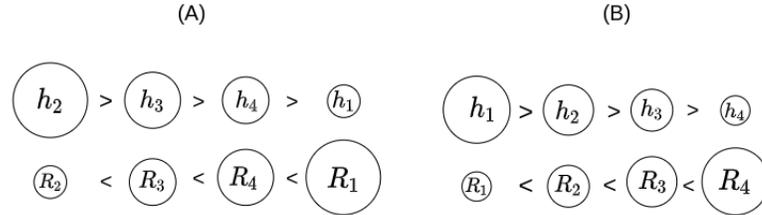


Figura 6.2: Representación de la comparación entre reinfección y transmisión mediante valores de jerarquía de reinfección y los números reproductivos. Los subíndices indican el número de serotipo  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . (A) Comparaciones para la Reinfección basada en distancia genética. (B) Comparaciones para la Reinfección basada en distancia antigénica. Valores específicos se muestran en la Tabla. 6.4.

Las series de tiempo de casos diarios generados por el modelo (6.1) así como gráficas de casos anuales acumulados y transformadas de Fourier de casos semanales acumulados se dividen en cuatro casos (Casos I, II, III y IV) para explorar tres aspectos: 1. Interacciones entre serotipos basadas en distancia entre ellos (usando Matrices de Reinfección basadas en distancias genética y antigénica), 2. Tipos de reacción inmunológica cruzada (protección y amplificación), y 3. Tasas de transmisión (homogénea y heterogénea). Todas las simulaciones usan matrices de las Tablas 6.2 para Matrices de Reinfección basadas en distancia genética y Tabla 6.3 para Matrices de Reinfección basadas en distancia antigénica. El resto de los parámetros se indican en la Tabla 6.1.

Un resumen de Jerarquías de Reinfección para ambos tipos de Matrices de Reinfección se muestra en la Tabla 6.4.

6.2. ESCENARIOS DE INTERACCIONES ENTRE SEROTIPOS DE DENGUE

Matrices de Reinfeción $\mathcal{R}$ basadas en distancia genética	
Protección	Amplificación
$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} 0. & 0.7 & 0.8 & 0.5 \\ 0.7 & 0. & 0.9 & 1. \\ 0.8 & 0.9 & 0. & 0.6 \\ 0.5 & 1. & 0.6 & 0. \end{pmatrix}$	$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} 0. & 1.7 & 1.8 & 1.5 \\ 1.7 & 0. & 1.9 & 2. \\ 1.8 & 1.9 & 0. & 1.6 \\ 1.5 & 2. & 1.6 & 0. \end{pmatrix}$
$[\mathbf{h}_i] = [2, 2.6, 2.3, 2.1]$	$[\mathbf{h}_i] = [5, 5.6, 5.3, 5.1]$

Cuadro 6.2: Reinfeción basada en distancia genética Matrices de Reinfeción  $\mathcal{R}$  para protección y amplificación. Las tasas de reinfeción satisfacen  $r_1^4 < r_3^4 < r_1^2 < r_1^3 < r_2^3 < r_2^4$ . Jerarquía de Reinfeción por serotipo  $\mathbf{h}_i$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$  gives  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$ .

Matrices de Reinfeción $\mathcal{R}$ basadas en distancia antigénica	
Protección	Amplificación
$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} 0. & 1. & 0.9 & 0.8 \\ 1. & 0. & 0.7 & 0.6 \\ 0.9 & 0.7 & 0. & 0.5 \\ 0.8 & 0.6 & 0.5 & 0. \end{pmatrix}$	$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} 0. & 2. & 1.9 & 1.8 \\ 2. & 0. & 1.7 & 1.6 \\ 1.9 & 1.7 & 0. & 1.5 \\ 1.8 & 1.6 & 1.5 & 0. \end{pmatrix}$
$[\mathbf{h}_i] = [2.7, 2.3, 2.1, 1.9]$	$[\mathbf{h}_i] = [5.7, 5.3, 5.1, 4.9]$

Cuadro 6.3: Reinfeción basada en distancia antigénica Matrices de Reinfeción  $\mathcal{R}$  para protección y amplificación. Las tasas de reinfeción satisfacen  $r_3^4 < r_2^4 < r_2^3 < r_1^4 < r_1^3 < r_1^2$ . Jerarquía de Reinfeción por serotipo  $\mathbf{h}_i$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$  gives  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$ .

Jerarquía de Reinfeción		
	Protección	Amplificación
Genética	$[\mathbf{h}_i] = [2, 2.6, 2.3, 2.1]$	$[\mathbf{h}_i] = [5, 5.6, 5.3, 5.1]$
Antigénica	$[\mathbf{h}_i] = [2.7, 2.3, 2.1, 1.9]$	$[\mathbf{h}_i] = [5.7, 5.3, 5.1, 4.9]$

Cuadro 6.4: Jerarquía de Reinfeción por serotipo  $\mathbf{h}_i$  para cada serotipo  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . La jerarquía obtenida para la Matriz de Reinfeción basada en distancia genética es  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$ . La jerarquía obtenida para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica es  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$ .

Descripción de parámetros para cada caso (Casos I-IV):

1. Caso I. Transmisión homogénea:  $\alpha_i = 0.1$  y  $\beta_i = 0.4$ , para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  que dan números reproductivos  $R_{0i} = 1.97$  para cada  $i \in \{1, \dots, 4\}$ .
2. Caso II. Transmisión heterogénea. Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia genética  $[\alpha_i] = [0.25, 0.10, 0.15, 0.20]$  y  $[\beta_i] = [0.55, 0.40, 0.45, 0.50]$  que dan números reproductivos:  
 $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.67, 1.97, 2.57, 3.13]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.10, 0.15, 0.20, 0.25]$  y  $[\beta_i] = [0.40, 0.45, 0.50, 0.55]$  con números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [1.97, 2.57, 3.13, 3.67]$  donde  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ .  
 Para los Casos III y IV, usamos tasas de transmisión más altas (relativas a los Casos I y II) para explorar posibles cambios en la dinámica de los cuatro tipos de infecciones al incrementar dichas tasas.
3. Caso III. Transmisión homogénea:  $\alpha_i = 0.2$  y  $\beta_i = 0.8$  que dan números reproductivos  $[R_{0i}] = [3.95]$  para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ .
4. Casos IV. Transmisión heterogénea. Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia genética:  $[\alpha_i] = [0.35, 0.20, 0.25, 0.30]$  y  $[\beta_i] = [0.80, 0.65, 0.70, 0.75]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [5.23, 3.56, 4.14, 4.69]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.20, 0.25, 0.30, 0.35]$  y  $[\beta_i] = [0.65, 0.70, 0.75, 0.80]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.56, 4.14, 4.69, 5.23]$  con  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ .

6.2. ESCENARIOS DE INTERACCIONES ENTRE SEROTIPOS DE DENGUE

---

Tasas de transmisión y números reproductivos para los casos I, II, III, IV				
Genética	Caso I	Caso II	Caso III	Caso IV
$\alpha_i$	0.1	[0.25, 0.10, 0.15, 0.20]	0.2	[0.35, 0.20, 0.25, 0.30]
$\beta_i$	0.4	[0.55, 0.40, 0.45, 0.50]	0.8	[0.80, 0.65, 0.70, 0.75]
$R_{0i}$	1.97	[3.67, 1.97, 2.57, 3.13]	3.95	[4.02, 2.42, 2.96, 3.49]
Antigénica	Caso I	Caso II	Caso III	Caso IV
$\alpha_i$	0.1	[0.10, 0.15, 0.20, 0.25]	0.2	[0.20, 0.25, 0.30, 0.35]
$\beta_i$	0.4	[0.40, 0.45, 0.50, 0.55]	0.8	[0.65, 0.70, 0.75, 0.80]
$R_{0i}$	1.97	[1.97, 2.57, 3.13, 3.67]	3.95	[2.42, 2.96, 3.49, 4.02]

Cuadro 6.5: Tasas de transmisión y números reproductivos para los casos I, II, III, IV. La jerarquía obtenida para la Matriz de Reinfeción basada en distancia genética es  $\mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4 > \mathbf{h}_1$ , para protección  $[\mathbf{h}_i] = [2, 2.6, 2.3, 2.1]$ , y para amplificación  $[\mathbf{h}_i] = [5, 5.6, 5.3, 5.1]$ . La jerarquía obtenida para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica es  $\mathbf{h}_1 > \mathbf{h}_2 > \mathbf{h}_3 > \mathbf{h}_4$ , para protección  $[\mathbf{h}_i] = [2.7, 2.3, 2.1, 1.9]$ , y para amplificación  $[\mathbf{h}_i] = [5.7, 5.3, 5.1, 4.9]$ .

### 6.3. Caso I: Reinfección con transmisión homogénea.

En este caso, los parámetros de transmisión son  $\alpha_i = 0.1$  y  $\beta_i = 0.4$ , para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  que dan números reproductivos  $R_{0i} = 1.97$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Las matrices de Reinfección y las Jerarquías asociadas se muestran en las Tablas 6.2, 6.3 y 6.4. Las series de tiempo en Fig.6.3 muestran co-circulación de los cuatro serotipos, en ambos casos de Matrices de Reinfección (distancias genética y antigénica), y ambos tipos de reacción inmunológica cruzada (Figs.6.3A- 6.3D). Regularidad en brotes anuales sincronizados ocurren para el caso de protección (Fig.6.3A y Fig.6.3C). Infecciones  $U_2, U_3$ , que tienen jerarquías de reinfección más altas que otros serotipos, con  $\mathbf{h}_2 = 2.6, \mathbf{h}_3 = 2.3$  para reinfección basada en distancia genética, y  $U_1, U_2, \mathbf{h}_1 = 2.7, \mathbf{h}_2 = 2.3$  para reinfección basada en distancia antigénica, tienen la incidencia más alta durante los 50 años que las simulaciones indican (Fig.6.3A y Fig.6.3C). Para amplificación  $\mathbf{h}_2 = 5.6, \mathbf{h}_3 = 5.3$  para la reinfección con base en distancia genética (Fig.6.3B) y  $\mathbf{h}_1 = 5.7, \mathbf{h}_2 = 5.3$  para reinfección con base en distancia antigénica (Fig.6.3D). Los patrones en la dinámica para el caso de reinfección basada en distancia genética indican clústers de aproximadamente 10 años con brotes anuales de los cuatro serotipos. En ambos casos de reinfecciones (con base en distancia genética y antigénica), amplificación promueve dinámica con más irregularidad que en el caso de protección.

La incidencia anual acumulada de infecciones con jerarquía de reinfección más alta,  $U_1$  en el caso de distancia genética (Fig.6.4A) y  $U_2$  en el caso de distancia antigénica (Fig.6.4C), es mayor que la de los otros serotipos. Mientras que amplificación, en ambos casos, lleva a ciclos de cerca de 10 años con brotes anuales (Incidencia anual acumulada en Fig.6.4). Esto sugiere que para transmisión homogénea, con valores de los números reproductivos  $R_{0i} = 1.9$ , las jerarquías de reinfección más altas parecen inducir cambios en la alternancia de brotes de infecciones por distintos serotipos.

En la dinámica de infecciones por distintos serotipos, las frecuencias dominantes para el caso de protección, corresponden a periodos de 1 año, 6, 4.5, y 3 meses aproximadamente Figs.6.5A-6.5D. Para amplificación, también ocurren las mismas frecuencias dominantes que para protección pero con otras frecuencias intermedias (Figs.6.5B y 6.5D). Estas observaciones indican que para transmisión homogénea que da números reproductivos  $R_{0i} = 1.9, i \in \{1, \dots, 4\}$ , la reacción de tipo amplificación induce más variabilidad en las frecuencias dominantes de la dinámica de los cuatro serotipos.

### 6.3. CASO I: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HOMOGÉNEA.

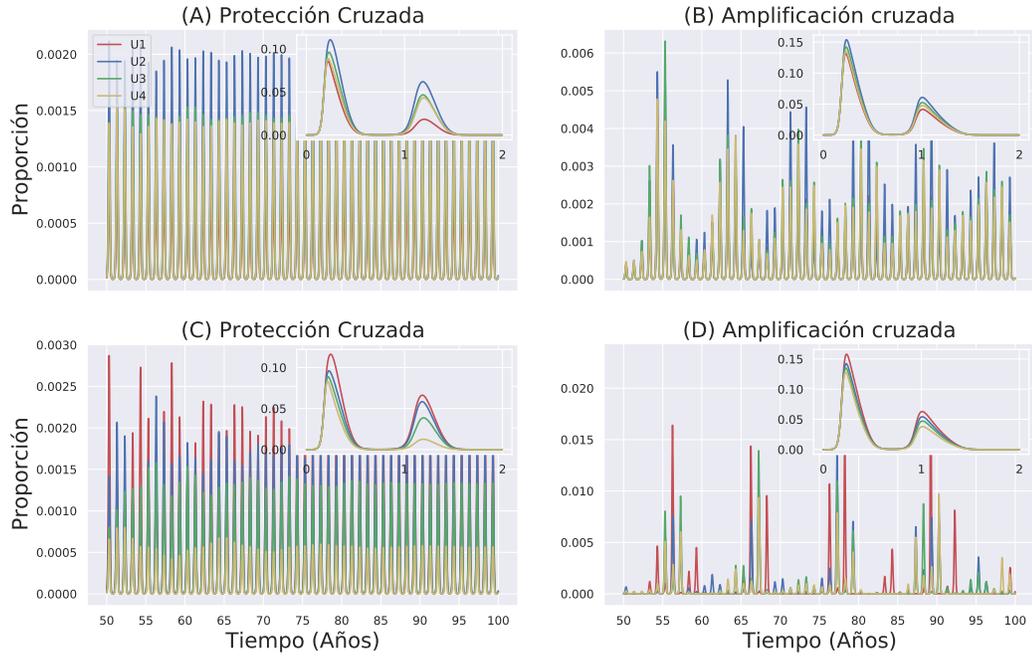


Figura 6.3: Series de Tiempo de infecciones indicadas anualmente ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ), durante 50 años después de 50 años de tiempo de dinámica transitoria (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfección basada en distancia genética (A) y (B). Reinfección basada en distancia antigénica (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Condiciones iniciales  $S_0 = 1$ ,  $U_i = 1/10^5$ ,  $W_i = 0$ ,  $R = 0$ ,  $S_v = 1$ ,  $V_i = 0$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Los parámetros de transmisión son  $\alpha_i = 0.1$  y  $\beta_i = 0.4$ , para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  que dan números reproductivos  $R_{0i} = 1.97$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Parámetros de reinfección como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1.

### 6.3. CASO I: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HOMOGÉNEA.

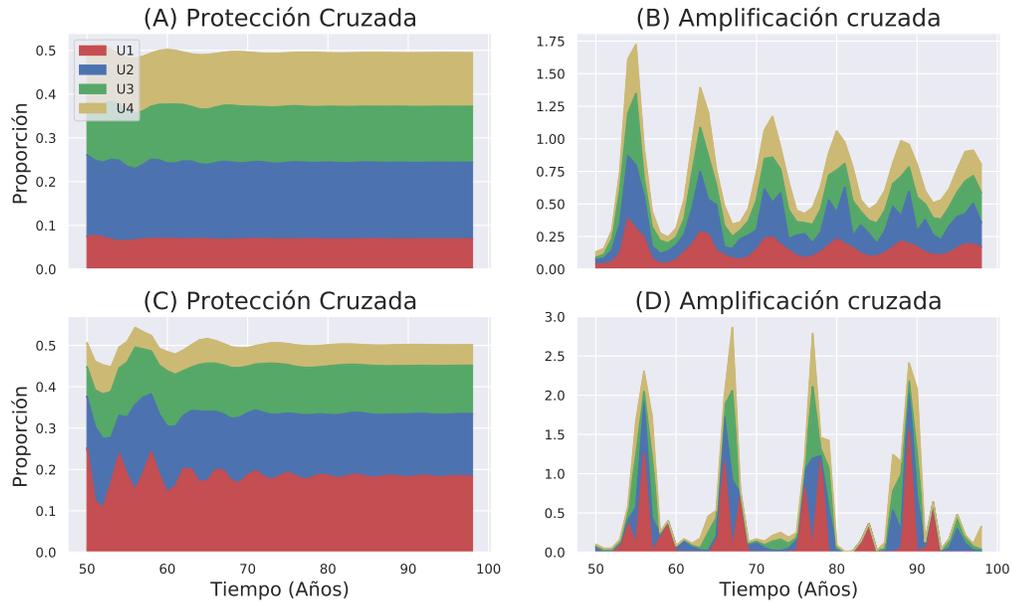


Figura 6.4: Casos acumulados de infecciones (por año) ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para 50 años después de 50 años de periodo transitorio (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfección basada en distancia genética (A) y (B). Reinfección basada en distancia antigénica (C) y (D). Los parámetros de transmisión son  $\alpha_i = 0.1$  y  $\beta_i = 0.4$ , para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  que dan números reproductivos  $R_{0i} = 1.97$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Matriz de Reinfección basada en distancia antigénica (C) y (D). Parámetros de reinfección como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1.

### 6.3. CASO I: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HOMOGÉNEA.

---

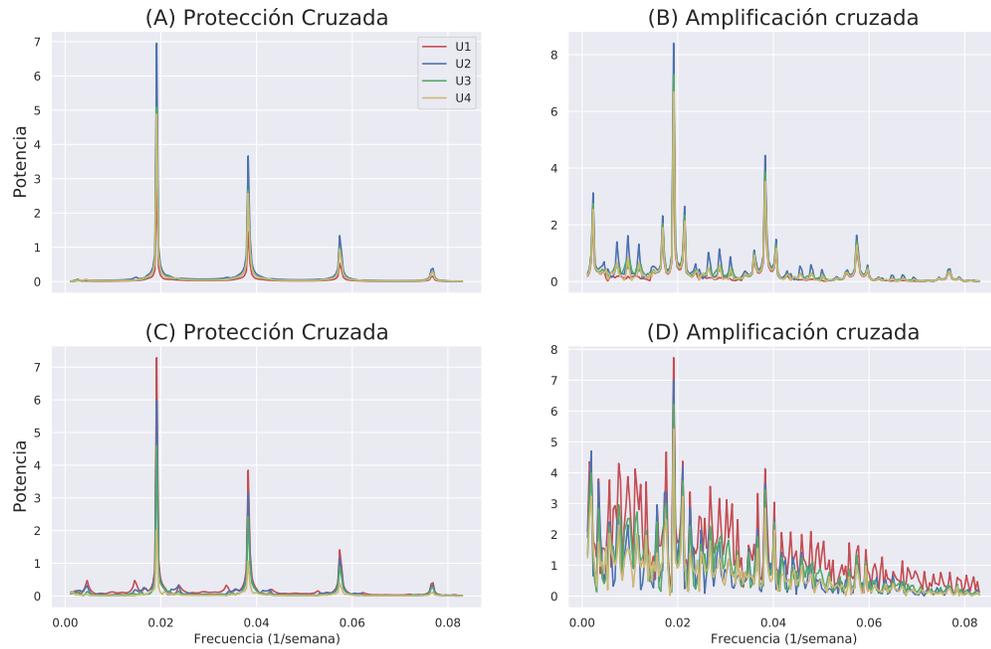


Figura 6.5: Transformada de Fourier de series de tiempo (casos semanales) de infecciones ( $U_i, i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para un periodo de 50 años después de 50 años de dinámica transitoria (no calculada). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Los parámetros de transmisión son  $\alpha_i = 0.1$  y  $\beta_i = 0.4$ , para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  que dan números reproductivos  $R_{0i} = 1.97$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Parámetros de reinfeción como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1.

## 6.4. Caso II: Reinfeción con transmisión heterogénea

En este Caso, para Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética, tomamos los parámetros de transmisión:  $[\alpha_i] = [0.25, 0.10, 0.15, 0.20]$  y  $[\beta_i] = [0.55, 0.40, 0.45, 0.50]$ , que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.67, 1.97, 2.57, 3.13]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica, los parámetros de transmisión son:  $[\alpha_i] = [0.10, 0.15, 0.20, 0.25]$  y  $[\beta_i] = [0.40, 0.45, 0.50, 0.55]$ , que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [1.97, 2.57, 3.13, 3.67]$  con  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Las series de tiempo muestran brotes irregulares, que se alternan en ambos casos, protección y amplificación y en ambos tipos de reinfeción (genética y antigénica), Figs.6.6A-6.6D. En contraste con el Caso I, aquí, las infecciones  $U_4, U_1$  y  $U_2, U_3$ , las cuales tienen jerarquías de reinfeción más bajas ( $\mathbf{h}_4 = 2.1, \mathbf{h}_1 = 2$  y  $\mathbf{h}_2 = 2.3, \mathbf{h}_3 = 2.1$ ), pero números reproductivos más altos, tienen brotes con mayor número de casos que los otros serotipos. Para amplificación, se observa irregularidad con mayor frecuencia de brotes de infecciones. Para protección, las Figs.6.6A y 6.6C muestran intervalos de (aproximadamente) 2-5 años entre brotes de infecciones de serotipos más cercanos ( $U_1, U_4$  en el caso de distancia genética Fig.6.6A, y  $U_3, U_4$  en el caso de distancia antigénica Fig.6.6). En el caso de distancia antigénica, el serotipo  $i = 1$  se extingue en ambos casos, protección y amplificación (Figs.6.6C y 6.6D). Figuras de incidencia anual acumulada, para reinfeción con base en distancia genética, en ambos casos, protección y amplificación muestran que  $U_4$  y  $U_1$  tienen mayor número de casos acumulados anualmente (Fig.6.7A y 6.7D) Para reinfeción basada en distancia antigénica,  $U_4$  y  $U_3$  tienen más casos acumulados por año que otros serotipos (Figs.6.7C y 6.7D). Las frecuencias dominantes en las Figs.6.8A-6.8D indican que transmisión heterogénea induce mayor variabilidad en los los patrones de frecuencia donde las infecciones con serotipos que tienen números reproductivos más altos tienen mayor potencia que los otros.

## 6.4. CASO II: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HETEROGÉNEA

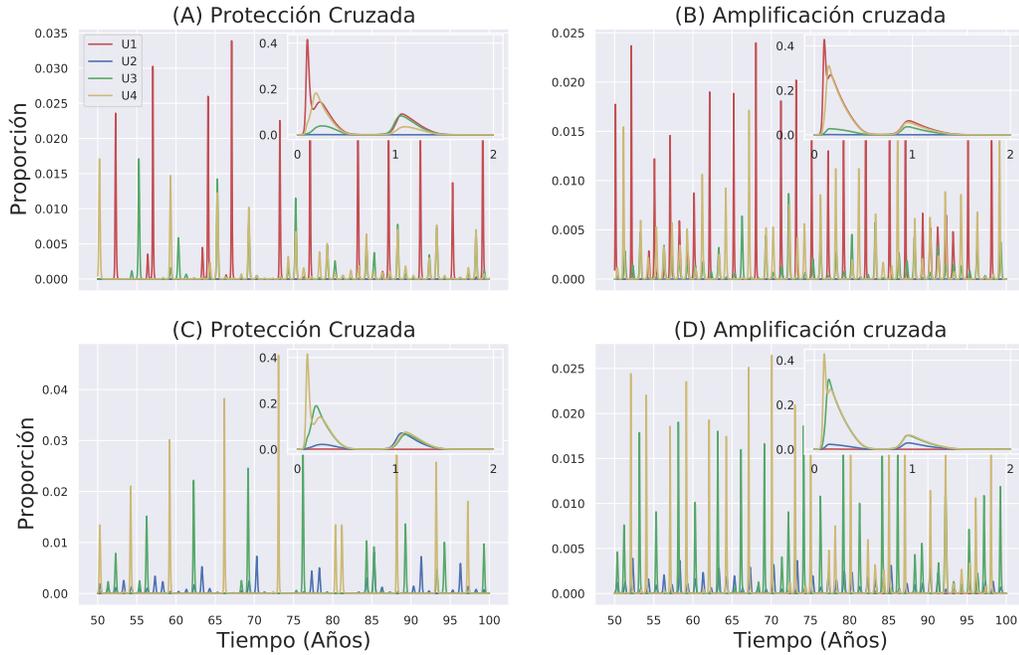


Figura 6.6: Series de Tiempo de infecciones indicadas anualmente ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ), durante 50 años después de 50 años de tiempo de dinámica transitoria (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Condiciones iniciales  $S_0 = 1, U_i = 1/10^5, W_i = 0, R = 0, S_v = 1, V_i = 0$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . para Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética,  $[\alpha_i] = [0.25, 0.10, 0.15, 0.20]$  y  $[\beta_i] = [0.55, 0.40, 0.45, 0.50]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.67, 1.97, 2.57, 3.13]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica,  $[\alpha_i] = [0.10, 0.15, 0.20, 0.25]$  y  $[\beta_i] = [0.40, 0.45, 0.50, 0.55]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [1.97, 2.57, 3.13, 3.67]$  con  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1.

## 6.4. CASO II: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HETEROGÉNEA

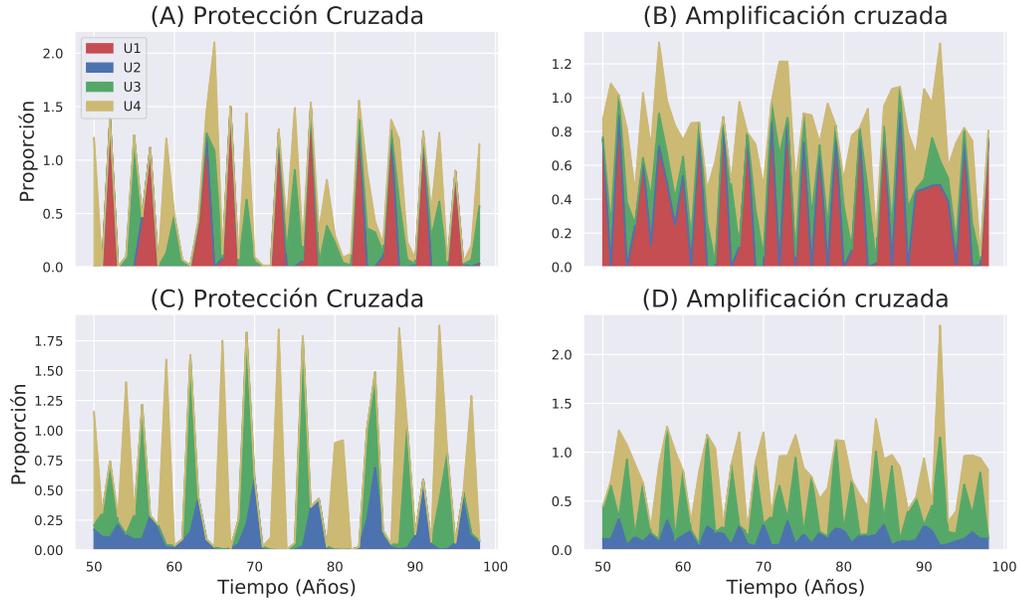


Figura 6.7: Casos acumulados de infecciones (por año) ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para 50 años después de 50 años de periodo transitorio (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Para Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética,  $[\alpha_i] = [0.25, 0.10, 0.15, 0.20]$  y  $[\beta_i] = [0.55, 0.40, 0.45, 0.50]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.67, 1.97, 2.57, 3.13]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.10, 0.15, 0.20, 0.25]$  y  $[\beta_i] = [0.40, 0.45, 0.50, 0.55]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [1.97, 2.57, 3.13, 3.67]$  con  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1.

## 6.4. CASO II: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HETEROGÉNEA

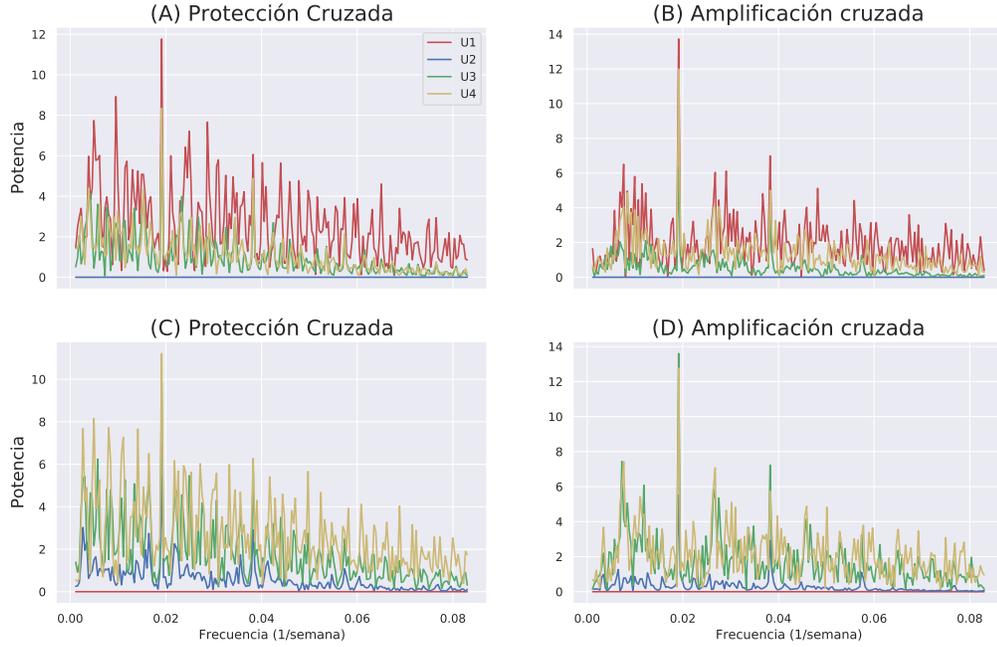


Figura 6.8: Transformada de Fourier de series de tiempo (casos semanales) de infecciones ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para un periodo de 50 años después de 50 años de dinámica transitoria. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Para Matrices de Reinfeción basadas en distancia genética,  $[\alpha_i] = [0.25, 0.10, 0.15, 0.20]$  y  $[\beta_i] = [0.55, 0.40, 0.45, 0.50]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.67, 1.97, 2.57, 3.13]$  con  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica,  $[\alpha_i] = [0.10, 0.15, 0.20, 0.25]$  y  $[\beta_i] = [0.40, 0.45, 0.50, 0.55]$  que dan números reproductivos  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [1.97, 2.57, 3.13, 3.67]$  con  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción como se indican en las Tablas 6.2, 6.3. Otros parámetros en Tabla 6.1.

En los casos III y IV, las simulaciones incluyen tasas de transmisión más altas (valores en  $[0, 1]$  basados en [12]) que también dan números reproductivos más altos que en los Casos I y II.

## 6.5. Caso III: Reinfeción con transmisión homogénea (números reproductivos más altos)

Aquí usamos  $\alpha_i = 0.2$  y  $\beta_i = 0.8$ ,  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$  que dan números reproductivos  $R_{0i} = 3.95$  para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ . Las matrices de Reinfeción y las Jerarquías de Reinfeción se muestran en las Tablas 6.2, 6.3 y 6.4. Las series de tiempo en Figs.6.9A-6.9D muestra cocirculación de los cuatro serotipos para ambos tipos de Matrices de Reinfeción con base en distancia entre serotipos y ambos tipos de reacción inmunológica cruzada (Figs.6.9A-6.9D). Infecciones  $U_2, U_3$  para reinfeción basada en distancia genética, que tienen jerarquía de reinfeción más alta con  $\mathbf{h}_2 = 2.6, \mathbf{h}_3 = 2.3$ , y  $U_1, U_2$  con  $\mathbf{h}_1 = 2.7, \mathbf{h}_2 = 2.3$  para la reinfeción con base en distancia antigénica, tienen incidencia más alta que los otros serotipos (Figs.6.9A y 6.9C para el caso basado en distancia genética y Figs.6.9B y 6.9D para el caso antigénico). A diferencia del Caso I, protección con mayor transmisión homogénea promueve mayor irregularidad en la dinámica de las infecciones por los cuatro serotipos (Figs.6.9A y 6.9C). En este caso, parece que hay entre 1 y 2 años entre brotes de los serotipos más cercanos ( $U_1$  y  $U_4$  en el caso de distancia genética en Fig.6.9A y  $U_3$  y  $U_4$  en el caso de distancia antigénica Fig.6.9C). En cambio, para amplificación ocurren brotes regulares cada 1-2 años (Figs.6.9B y 6.9D). En este caso, para tasas de transmisión más altas que en caso I, amplificación parece regularizar la dinámica de las infecciones. Este comportamiento también se observa en casos acumulados en Figs.6.10C y 6.10D. La transformada de Fourier para cada serie de tiempo (semanal) que se muestra en las Figs.6.11A y 6.11C indica que para protección en ambos tipos de reinfeción (genética y antigénica) ocurre mayor variabilidad en las frecuencias dominantes. En cambio, para amplificación aparecen 8 frecuencias dominantes, que corresponden a periodos de 2 años, 1 año, 6, 9, 5, 4.5, 4, y 3.5 meses aproximadamente (Figs.6.11B y 6.11D).

## 6.5. CASO III: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HOMOGÉNEA (NÚMEROS REPRODUCTIVOS MÁS ALTOS)

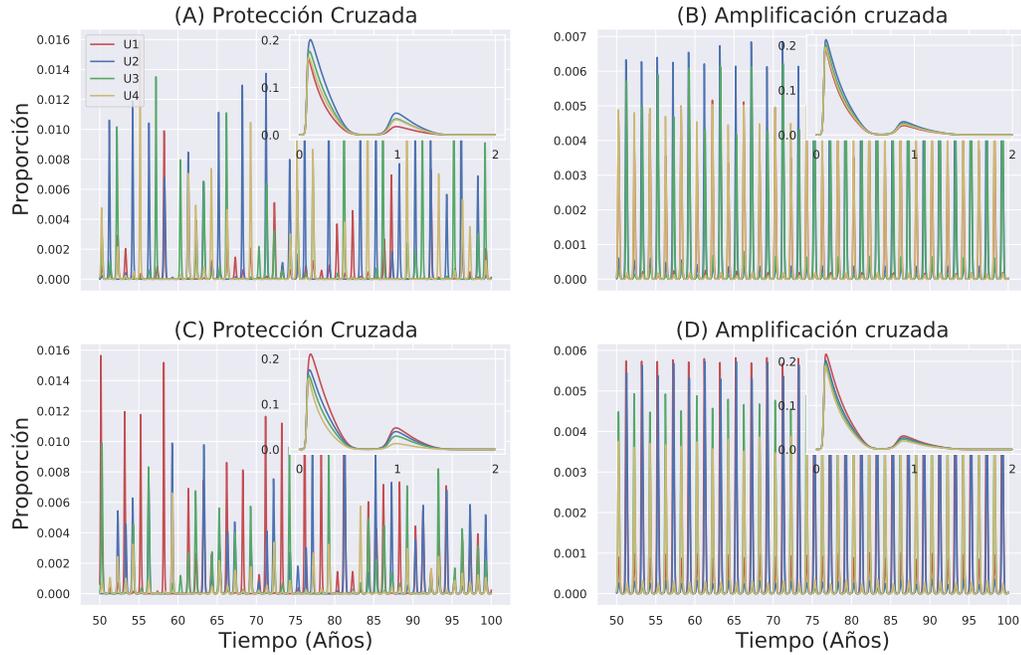


Figura 6.9: Series de Tiempo de infecciones indicadas anualmente ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ), durante 50 años después de 50 años de tiempo de dinámica transitoria (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfeción basada en distancia genética (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Condiciones iniciales  $S_0 = 1$ ,  $U_i = 1/10^5$ ,  $W_i = 0$ ,  $R = 0$ ,  $S_v = 1$ ,  $V_i = 0$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Los parámetros de transmisión son homogénea:  $\alpha_i = 0.2$  y  $\beta_i = 0.8$ , que dan  $[R_{0i}] = [3.95]$  para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1.

## 6.5. CASO III: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HOMOGÉNEA (NÚMEROS REPRODUCTIVOS MÁS ALTOS)

---

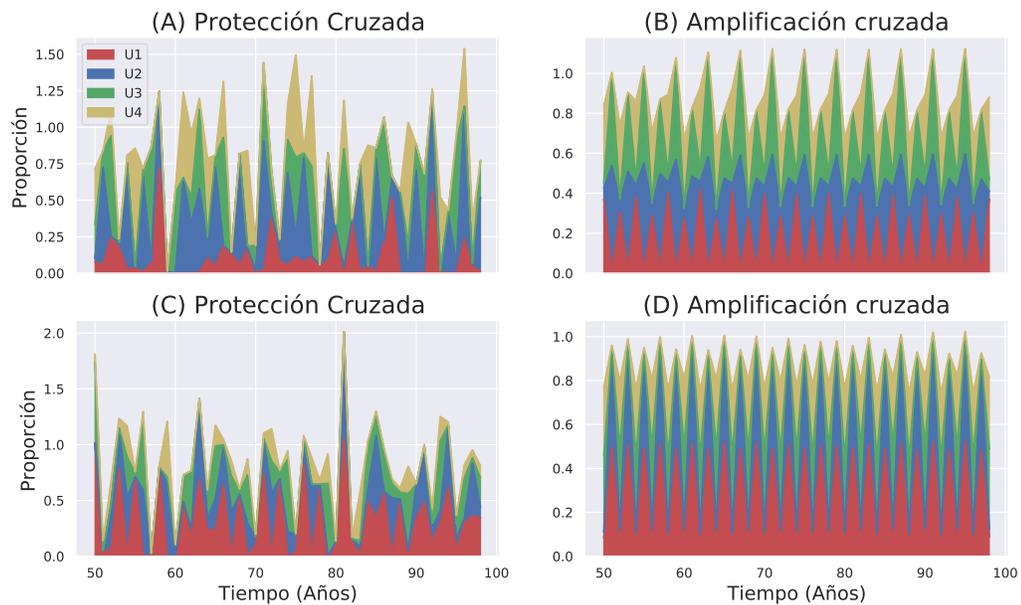


Figura 6.10: Casos acumulados de infecciones (por año) ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para 50 años después de 50 años de periodo transitorio. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética con tipo de reacción cruzada: (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Los parámetros de transmisión son homogénea:  $\alpha_i = 0.2$  y  $\beta_i = 0.8$ , que dan  $[R_{0i}] = [3.95]$  para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1.

### 6.5. CASO III: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HOMOGÉNEA (NÚMEROS REPRODUCTIVOS MÁS ALTOS)

---

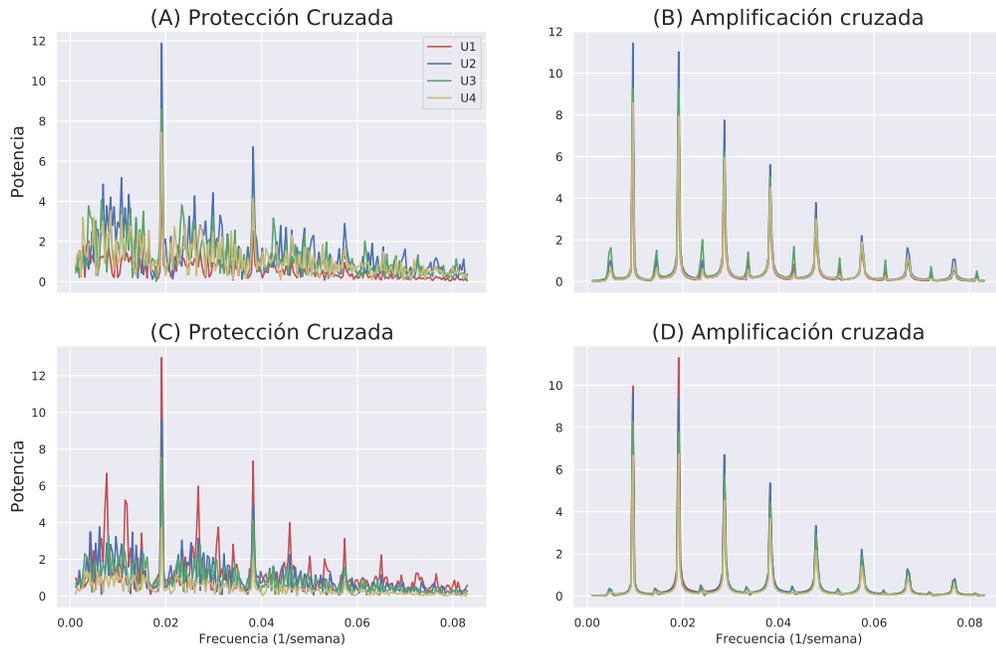


Figura 6.11: Transformada de Fourier de series de tiempo (casos semanales) de infecciones ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para un periodo de 50 años después de 50 años de dinámica transitoria. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética con tipo de reacción cruzada: (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Los parámetros de transmisión son homogénea:  $\alpha_i = 0.2$  y  $\beta_i = 0.8$ , que dan  $[R_{0i}] = [3.95]$  para toda  $i \in \{1, 2, 3, 4\}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1.

## 6.6. Caso IV: Reinfeción con transmisión heterogénea (números reproductivos más altos)

En este caso, los parámetros de transmisión son diferentes y más altos que en el escenario II. Para reinfeción basada en distancia genética:  $[\alpha_i] = [0.35, 0.20, 0.25, 0.30]$  y  $[\beta_i] = [0.80, 0.65, 0.70, 0.75]$ , que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [5.23, 3.56, 4.14, 4.69]$ , para los cuales  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.20, 0.25, 0.30, 0.35]$  y  $[\beta_i] = [0.65, 0.70, 0.75, 0.80]$ , que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.56, 4.14, 4.69, 5.23]$ , para los cuales  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Las series de tiempo muestran la ocurrencia irregular de brotes de infecciones en el caso de protección en la reinfeción basada en distancia genética, infecciones  $U_1$  con jerarquía de reinfeción más baja  $\mathbf{h}_1 = 2.1$ , pero las tasas de transmisión más altas ( $\alpha_1 = 0.35, \beta_i = 0.8$ ), tienen brotes con mayor número de casos que otros serotipos (Fig.6.12A). En cambio la amplificación genera brotes anuales sincronizados de infecciones por los cuatro serotipos (Fig.6.12B). Para reinfeción basada en distancia antigénica también se observan brotes anuales sincronizados, en los cuales  $U_4$  y  $U_3$ , con  $\mathbf{h}_4 = 4.9, \mathbf{h}_3 = 5.1$  y  $\alpha_4 = 0.35, \alpha_3 = 0.3, \beta_4 = 0.8, \beta_3 = 0.75$  tienen brotes con mayor número de casos que otros serotipos (Figs.6.12C y 6.12D). En este caso, serotipo  $i = 1$  se extingue con amplificación (Fig.6.12D y casos acumulados en Fig.6.13D), pero permanece con reacción de tipo protección (Fig.6.12C y casos acumulados 6.13C). Las frecuencias dominantes indican que hay alta variabilidad en frecuencias dominantes para protección en la reinfeción basada en distancia genética (Fig.6.14A), mientras que hay 8 frecuencias dominantes que corresponden a periodos de 2 años, 1 año, 6, 9, 5, 4.5, 4, y 3.5 meses aproximadamente en amplificación para reinfeción basada en distancia genética (Fig.6.14B), y para ambos, protección y amplificación en la reinfeción con base en distancia antigénica (Figs.6.14C y 6.14D).

## 6.6. CASO IV: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HETEROGÉNEA (NÚMEROS REPRODUCTIVOS MÁS ALTOS)

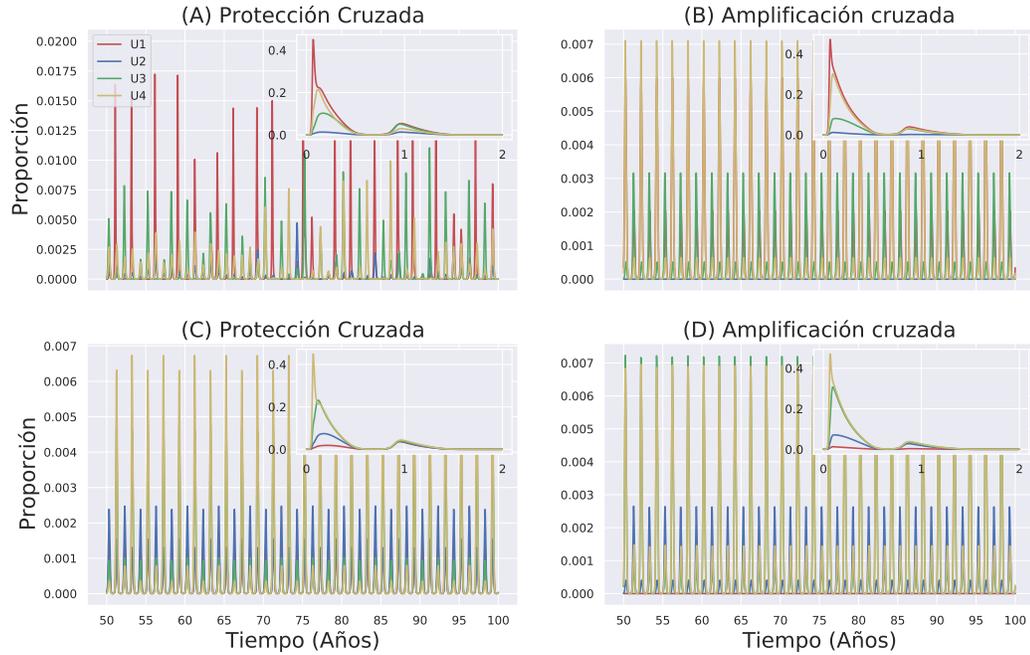


Figura 6.12: Series de Tiempo de infecciones indicadas anualmente ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ), durante 50 años después de 50 años de tiempo de dinámica transitoria (no se muestran en estas figuras). Matriz de Reinfección basada en distancia genética (A) y (B). Matriz de Reinfección basada en distancia antigénica (C) y (D). Subfiguras muestran series de tiempo para los primeros dos años de periodo transitorio. Condiciones iniciales  $S_0 = 1$ ,  $U_i = 1/10^5$ ,  $W_i = 0$ ,  $R = 0$ ,  $S_v = 1$ ,  $V_i = 0$  para toda  $i \in \{1, \dots, 4\}$ . para reinfección basada en distancia genética:  $[\alpha_i] = [0.35, 0.20, 0.25, 0.30]$  y  $[\beta_i] = [0.80, 0.65, 0.70, 0.75]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [5.23, 3.56, 4.14, 4.69]$  para los cuales  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . para reinfección basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.20, 0.25, 0.30, 0.35]$  y  $[\beta_i] = [0.65, 0.70, 0.75, 0.80]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.56, 4.14, 4.69, 5.23]$  para los cuales  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfección de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1.

6.6. CASO IV: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HETEROGÉNEA (NÚMEROS REPRODUCTIVOS MÁS ALTOS)

---

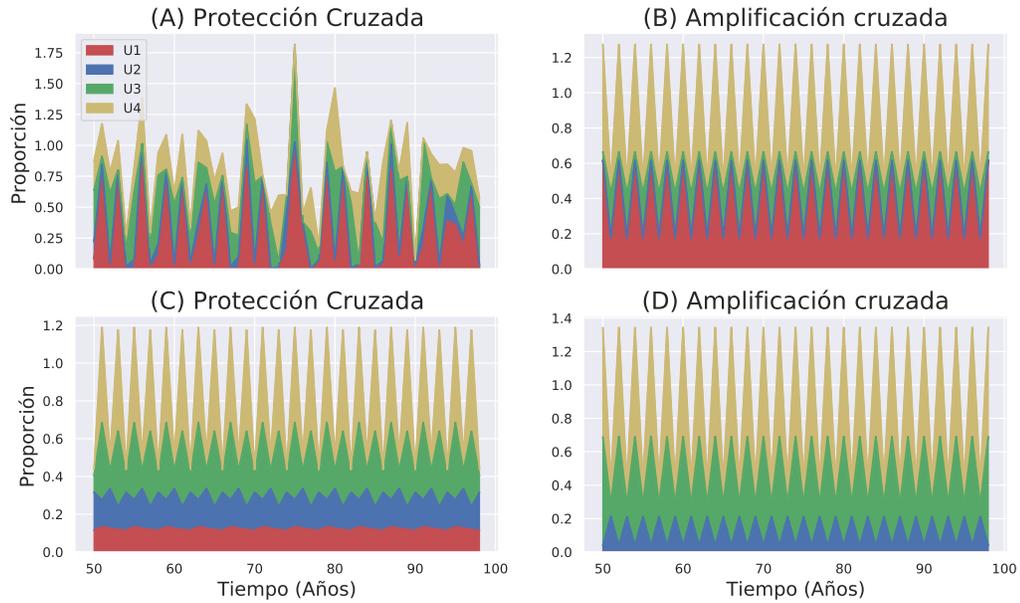


Figura 6.13: Casos acumulados de infecciones (por año) ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para 50 años después de 50 años de periodo transitorio. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética con tipo de reacción cruzada: (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Para reinfeción basada en distancia genética:  $[\alpha_i] = [0.35, 0.20, 0.25, 0.30]$  y  $[\beta_i] = [0.80, 0.65, 0.70, 0.75]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [5.23, 3.56, 4.14, 4.69]$  para los cuales  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.20, 0.25, 0.30, 0.35]$  y  $[\beta_i] = [0.65, 0.70, 0.75, 0.80]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.56, 4.14, 4.69, 5.23]$  para los cuales  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1.

## 6.6. CASO IV: REINFECCIÓN CON TRANSMISIÓN HETEROGÉNEA (NÚMEROS REPRODUCTIVOS MÁS ALTOS)

---

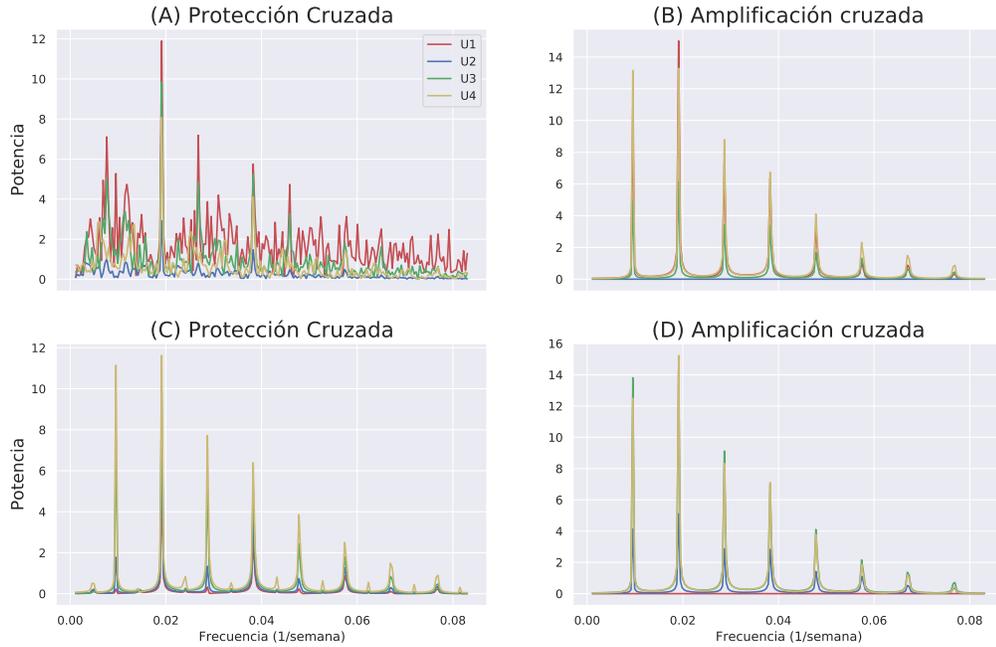


Figura 6.14: Transformada de Fourier de series de tiempo (casos semanales) de infecciones ( $U_i$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) para un periodo de 50 años después de 50 años de dinámica transitoria. Matriz de Reinfeción basada en distancia genética con tipo de reacción cruzada: (A) y (B). Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica con tipo de reacción cruzada: (C) y (D). Para Matriz de Reinfeción basada en distancia genética:  $[\alpha_i] = [0.35, 0.20, 0.25, 0.30]$  y  $[\beta_i] = [0.80, 0.65, 0.70, 0.75]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [5.23, 3.56, 4.14, 4.69]$  para los cuales  $R_{04} > R_{01} > R_{03} > R_{02}$ . Para la Matriz de Reinfeción basada en distancia antigénica:  $[\alpha_i] = [0.20, 0.25, 0.30, 0.35]$  y  $[\beta_i] = [0.65, 0.70, 0.75, 0.80]$  que dan  $[R_{01}, R_{02}, R_{03}, R_{04}] = [3.56, 4.14, 4.69, 5.23]$  para los cuales  $R_{04} > R_{03} > R_{02} > R_{01}$ . Parámetros de reinfeción de las Tablas 6.2, 6.3, otros parámetros de la Tabla 6.1.

# Capítulo 7

## Resultados

*Begin at the beginning, the King said gravely, and go on till you come to the end: then stop. Lewis Carroll, Alice in Wonderland*

El trabajo presentado en esta tesis es el desarrollo de un modelo matemático con enfoque teórico para el estudio de interacciones multiserotipo, y su posible relación con la ocurrencia de patrones alternantes en los brotes de infecciones por distintos serotipos.

El aspecto central del modelo es que las interacciones entre serotipos se representan como tasas de reinfección que indican el grado de susceptibilidad de las personas que han experimentado infecciones previas (Capítulo 3).

De forma general, el desarrollo de esta tesis presenta tres puntos principales en la modelación de transmisión de los serotipos del virus de dengue:

### 1. Planteamiento (Capítulos 3 y 5): Características particulares del modelo:

- El modelo se construye a partir de la simplificación de un modelo compartamental con secuencia de infecciones.
- Representa el efecto de reacciones cruzadas mediante modificaciones en la susceptibilidad de individuos que han experimentado previas infecciones.
- El proceso de reinfección se representa mediante de tasas de reinfección que indican cambios en la susceptibilidad de individuos a infecciones subsecuentes con respecto a infecciones previas.

- Las interacciones entre serotipo permiten establecer una posible relación de distancia y jerarquía entre serotipos.

**2. Análisis Cualitativo del modelo autónomo (Capítulo 4):**

- Positividad de las soluciones del modelo.
- Invarianza del dominio de definición del modelo.
- Estabilidad local del punto libre de la enfermedad.
- Estabilidad global del punto libre de la enfermedad con respecto a las tasas de reinfección.
- Condiciones de existencia de puntos endemicos en las paredes del cono positivo  $R_+^{13}$ .

**3. Simulaciones numéricas (Capítulo 6):**

- El modelo permite comparar distintos escenarios para tres características importantes: (1) Distancia entre serotipos (Genética vs antigénica), (2) Tipo de reinfección (protección vs amplificación) y (3) Jerarquía de transmisión de los serotipos.
- En particular, el modelo permite explorar escenarios en que los serotipos lejanos genética y antigénicamente se asocian a tasas de reinfección más altas, pero tasas de transmisión más bajas con respecto a los otros serotipos.

A continuación presento un resumen de los resultados y observaciones importantes obtenidos en este trabajo.

## 7.1. Planteamiento del modelo multiserotipo

Ecuaciones para los humanos:

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \Pi_h - (B_1 + B_2 + B_3 + B_4)S - \mu_h S \\
 \dot{U}_i &= B_i (S + r_1^i W_1 + r_2^i W_2 + r_3^i W_3 + r_4^i W_4) - (\gamma_i + \mu_h) U_i \\
 \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - (r_i^1 B_1 + r_i^2 B_2 + r_i^3 B_3 + r_i^4 B_4) W_i - \mu_h W_i \\
 \dot{R} &= \gamma_1^r U_1 + \gamma_2^r U_2 + \gamma_3^r U_3 + \gamma_4^r U_4 - \mu_h R
 \end{aligned} \tag{7.1}$$

Ecuaciones para los mosquitos:

$$\begin{aligned}\dot{S}_v &= \Pi_v - (A_1 + A_2 + A_3 + A_4)S_v - \mu_v S_v, \\ \dot{V}_i &= A_i S_v - \mu_v V_i,\end{aligned}$$

El modelo tiene 15 ecuaciones en total en contraste con las más de 100 ecuaciones en los modelos compartamentales que incluyen desde infecciones primarias hasta cuaternarias (Capítulo 3).

## 7.2. Propiedades cualitativas del modelo autónomo

**Teorema** (Poblaciones totales asintóticamente constantes).

*Las poblaciones totales de humanos y mosquitos del modelo (4.2) son asintóticamente constantes, es decir,*

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = \frac{\Pi_h}{\mu_h} \quad y \quad \lim_{t \rightarrow \infty} M(t) = \frac{\Pi_v}{\mu_v}$$

**Teorema** (Positividad de las soluciones).

*Sean  $S(0), U_i(0), W_i(0), R(0) \in \mathbb{R}_+^{10}$  y  $S_v(0), V_i(0) \in \mathbb{R}_+^5$  para  $i = 1, 2, 3, 4$  las condiciones iniciales positivas del sistema (4.2). Entonces, las soluciones  $(S, U_i, W_i, R, S_v, V_i)$  del modelo (4.2) son positivas para todo  $t > 0$ .*

**Teorema** (Invarianza del dominio de definición del modelo).

*Sean  $(S, U_i, W_i, R, S_v, V_i)$ ,  $i = 1, 2, 3, 4$  las variables que definen la solución del sistema (4.2) con condiciones iniciales  $(S(0), U_i(0), W_i(0), R(0), S_v(0), V_i(0)) \in \Omega_{HM}$ . Sea  $\Omega_k$  el conjunto compacto:*

$$\Omega_k = \left\{ (S, U_i, W_i, R) \mid 0 \leq N(t) \leq \frac{\Pi_h}{\mu_h} \right\} \cup \left\{ (S_v, V_i) \mid 0 \leq M(t) \leq \frac{\Pi_v}{\mu_v} \right\}$$

*$\Omega_k$  es un conjunto positivamente invariante y atractor bajo el flujo solución de la ecuación (7.1)*

## 7.2. PROPIEDADES CUALITATIVAS DEL MODELO AUTÓNOMO

---

EL modelo (7.1) se reduce a 13 ecuaciones (7.2) usando que las poblaciones son asintóticamente constantes:

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \Pi_h - \left( \sum_{i=1}^4 B_i \right) S - \mu_h S \\
 \dot{U}_i &= B_i \left( S + \sum_{j=1}^4 r_j^i W_j \right) - (\gamma_i + \mu_h) U_i \\
 \dot{W}_i &= \gamma_i^w U_i - \left( \sum_{j=1}^4 r_i^j B_j \right) W_i - \mu_h W_i \\
 \dot{V}_i &= A_i \left( \Pi_v / \mu_v - \sum_{j=i}^4 V_j \right) - \mu_v V_i
 \end{aligned} \tag{7.2}$$

donde las fuerzas de infección son:

$$A_i = \alpha_i \frac{U_i}{N_\infty}, \quad B_i = \beta_i \frac{V_i}{N_\infty}, \quad \text{con } N_\infty = \frac{\Pi_h}{\mu_h}$$

**Teorema** (Estabilidad Local del punto libre de la enfermedad).

*Si el número reproductivo básico asociado al sistema (4.9) es menor que uno, entonces el punto libre de la enfermedad*

$$X_0 = (\Pi_h / \mu_h, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \in \Omega$$

*es localmente asintóticamente estable.*

**Teorema** (Estabilidad global del punto libre de la enfermedad).

*Si  $R_0^2 < \frac{1}{(1 + 4r_M \frac{\gamma_M^w}{\mu_h})}$ , donde  $r_M := \max_{i,j} r_j^i$ , con  $r_i^j$  tasa de reinfección de serotipo  $i$  a serotipo  $j$ , y  $\gamma_M^w := \max \gamma_i^w, i, j \in \{1, 2, 3, 4\}$  entonces el punto libre de la enfermedad*

$$X_0 = (\Pi_h / \mu_h, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0, 0) \in \Omega$$

*del sistema (7.2) es globalmente asintóticamente estable.*

**Teorema** (Existencia de los puntos de equilibrio en la frontera del cono positivo  $\mathbf{R}_+^{13}$ ).  
 En el modelo reducido (7.2), para cada serotipo  $i$ , tal que el número reproductivo básico asociado a este serotipo es mayor que uno,  $R_i > 1$ , existe el punto de equilibrio endémico correspondiente a un sólo tipo de infección de tipo  $i$ .

Es decir, existe un punto de equilibrio  $X_i^e \in \mathbb{R}_+^{13} \cup \bar{0} \cap \Omega$  con variables  $S_i^e, U_i^e, W_i^e, V_i^e$  distintas de cero y  $U_j^e = 0, W_j^e = 0, V_j^e = 0$  para  $j \neq i$ .

### 7.3. Interacciones multiserotipo

La distinción crucial del modelo de interacciones multiserotipo propuesto en esta tesis con respecto a los modelos previos es que, las relaciones entre serotipos, en particular los enfoques de distancia (genética y antigénica) entre serotipos esta representada por las tasas de reinfección las cuales se suponen relacionadas con las posibles variaciones de susceptibilidad de los individuos que se recuperaron de infecciones previas. En cambio, no se incluye una de las hipótesis del efecto de amplificación (*ADE*) en la posible variación en transmisibilidad de individuos que han tenido más de una infección, ya que el modelo no contempla distinción del número de infecciones. Sin embargo, esta simplificación se debe al interés de explorar relaciones de tipo  $i$  y  $j$  en que ocurren las infecciones y su efecto en los patrones de cocirculación de más de un serotipo.

A continuación presento las definiciones de relaciones entre serotipos involucradas en el modelo de la tesis.

Sean  $i, j \in \{1, \dots, 4\}$ , decimos que el serotipo  $i$  interactúa con el serotipo  $j$  si la infección del hospedero por serotipo  $i$  induce una reacción cruzada (ya sea de protección o de amplificación) para adquirir una infección subsecuente de tipo  $j$ .

**Definición** (Matriz de reinfección para cuatro serotipos).

Sea  $\mathcal{R} \in M_{4 \times 4}(\mathbb{R})$  cuyas entradas  $r_{ij} = r_i^j$ ,  $i, j \in \{1, \dots, 4\}$  representan la tasa a la cual individuos previamente infectados y recuperados de infección tipo  $i$  adquieren una infección subsecuente del tipo  $j$ .

$$\mathcal{R} = \begin{pmatrix} r_1^1 & r_1^2 & r_1^3 & r_1^4 \\ r_2^1 & r_2^2 & r_2^3 & r_2^4 \\ r_3^1 & r_3^2 & r_3^3 & r_3^4 \\ r_4^1 & r_4^2 & r_4^3 & r_4^4 \end{pmatrix}$$

### 7.3. INTERACCIONES MULTISEROTIPO

---

Así, la interacción entre el serotipo  $i$  y el serotipo  $j$  se representa por la tasa de reinfección  $r_i^j$ . Notemos que, la matriz de reinfección puede incluir tasas de reinfección  $r_i^i$  que representan reinfección por el mismo serotipo.

Mientras que, la hipótesis principal para definir distancia entre serotipos es la siguiente: La distancia entre serotipos en términos de las interacciones entre ellos está relacionada con la susceptibilidad hacia infecciones posteriores debido a infecciones previas. En este enfoque, la distancia entre los serotipos se relaciona con las tasas de reinfección de la siguiente manera:

- Suponemos que los serotipos más cercanos son más fácilmente reconocibles por el sistema inmunológico del hospedero por lo que inducen disminución de la susceptibilidad del hospedero y por tanto un decremento también en la tasa de reinfección entre dichos serotipos.
- Los serotipos más lejanos son menos reconocibles por el sistema inmunológico del hospedero por lo que promueven un aumento de la susceptibilidad del hospedero y por consiguiente un incremento en la tasa de reinfección entre dichos serotipos.

Sean  $i, j, k, l \in \{1, \dots, 4\}$ , indicamos distancia entre serotipos a un número real adimensional que relaciona pares de serotipos. Así, decimos que los serotipos  $i$  y  $j$  son más cercanos (similares) que los serotipos  $k$  y  $l$  si

$$d_i^j \leq d_k^l$$

De este modo, la relación de distancia  $d_i^j \leq d_k^l$ , induce el mismo orden  $r_i^j \leq r_k^l$ ,  $i, j, k, l \in \{1, 2, 3, 4\}$ . En el caso de distancia simétrica, se tienen seis valores que indican la distancia entre cada par de serotipos. Por ejemplo, si suponemos que la distancia por pares de los cuatro serotipos de dengue mantiene el orden  $d_1^2 > d_1^3 > d_1^4 > d_2^3 > d_2^4 > d_3^4$ , entonces los valores de las tasas de reinfección asociadas a cada par de serotipos cumplen que  $r_1^2 > r_1^3 > r_1^4 > r_2^3 > r_2^4 > r_3^4$ .

## 7.4. Simulaciones

Las simulaciones numéricas presentan escenarios de comparación de tres aspectos: (1) tipo de interacción entre serotipos, en este caso por distancias genética y antigénica, (2) tipo de reacción cruzada (protección vs amplificación) y (3) tipo de transmisión (homogénea vs heterogénea). Las conclusiones obtenidas de las simulaciones en el Capítulo 6 se resumen en los siguientes puntos:

### 1. **Distancia entre serotipos:** Genética vs antigénica.

- El tipo de distancia (genética y antigénica) induce una jerarquía entre serotipos que parece estar relacionada con la generación de un mayor número de casos acumulados de serotipos con mayor jerarquía por reinfección (Capítulo 3). Los serotipos con mayor jerarquía son  $D_1$  y  $D_3$ , para distancia genética, y  $D_1$  y  $D_2$  para distancia antigénica. En este sentido, aunque dicha jerarquía depende de los valores específicos asignados a las tasas de reinfección, ésta parece indicar que los serotipos más lejanos tienen jerarquías más altas que los demás (Ver Capítulo 5).
- En ambos tipos de distancia entre serotipos, se observa mayor cocirculación de los serotipos más lejanos,  $D_2, D_4$  y  $D_1, D_2$ , para distancias genética y antigénica respectivamente. Patrones de alternancia de los serotipos cercanos parecen estar asociados a la reinfección de tipo protección.

### 2. **Tipo de reinfección:** Protección vs amplificación. Las simulaciones con tasas de reinfección de tipo protección sugieren que este tipo de reacción promueve patrones de alternancia. Mientras que, la amplificación para ambos tipos de distancia entre serotipos y ambos tipos de transmisión parece promover mayor regularidad en los brotes de distintos serotipos.

### 3. **Transmisión:** Homogénea vs heterogénea. La transmisión homogénea en ambos escenarios de distancia entre serotipos y tipo de reinfección, parece estar relacionado con alternancia entre serotipos cercanos y cocirculación de serotipos lejanos.

El modelo que se presentó en esta tesis es un enfoque para estudiar la dinámica de transmisión de los cuatro serotipos del virus de Dengue usando relaciones de similaridad entre serotipos, mediante cambios en la susceptibilidad del hospedero. A diferencia de

modelos previos para interacción entre serotipos, los cuales descomponen el efecto de las reacciones inmunológicas cruzadas en términos de susceptibilidad [26, 24], transmisibilidad [27, 74], y mortalidad inducida por la enfermedad [50, 6, 15], el modelo descrito en este trabajo se enfoca en la susceptibilidad, ya que esto permite definir relaciones entre las tasas de reinfección y la historia de infecciones del hospedero (Capítulo 3).

Para comparar las interacciones entre serotipos basadas en distancias genética y antigénica [17, 13], y transmisibilidad por cada serotipo, definimos jerarquía de reinfección (Capítulo 5). Esta jerarquía es usada para realizar comparaciones entre serotipos en términos de cambios en la susceptibilidad del hospedero inducidas por infecciones previas. En el Capítulo 3 la definición de Matriz de Reinfección incorpora susceptibilidad del hospedero con 16 parámetros, 12 si no hay reinfección por el mismo serotipo ( $r_i^i = 0$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) y 6 parámetros si las tasas de reinfección son simétricas ( $r_i^j = r_j^i$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ). Este enfoque de interacciones entre serotipos mejora los modelos anteriores [27, 26, 5, 74, 6, 50] donde cercanía entre serotipos se basa en parámetros que no distinguen el orden ni el tipo de infección subsecuente con respecto a infecciones previas. Por otra parte, la dificultad de incorporar esta distinción lleva a tener una mayor incertidumbre asociada a los parámetros de reinfección en comparación con los modelos previos mencionados. El objetivo, sin embargo, ha sido aproximar interacciones entre serotipos basadas en distancias genética y antigénica [17, 13] para lo cual se usaron parámetros de reinfección base (Matrices de Reinfección en las Tablas 5.3 y 5.4) que coinciden con previas referencias [26, 5, 6]. Estos parámetros, a pesar de que son específicos generan patrones de alternancia en la dinámica de infecciones por distintos serotipos.

En las simulaciones numéricas, para Caso I (transmisión homogénea,  $\alpha_i = 0.1$ ,  $\beta_i = 0.4$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ,  $[R_{0i}] = [1.97]$ ,  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ), la protección cruzada, para ambos tipos de distancia entre serotipos, genera regularidad en los brotes de infecciones (Figs.6.3C y 6.3D). Amplificación cruzada induce ciclos de aproximadamente 10-años de brotes anuales durante los 50 años después de 100 años de transitorio (Figs.6.3C y 6.3D). En cambio, el Caso II (transmisión heterogénea  $\alpha_i \in [0.1, 0.25]$  y  $\beta_i \in [0.4, 0.55]$  con  $[R_{0i}] \in [1.97, 3.67]$ ) muestra brotes con irregularidad para ambos casos, protección cruzada y amplificación cruzada (Figs.6.6A-6.6D). En este caso, se observa la extinción de los serotipos con tasas de transmisión más bajas en ambos casos, protección cruzada y amplificación cruzada (Figs.6.6A y 6.6B para Reinfección basada en distancia genética, y Figs.6.6C y 6.6D para Reinfección basada en distancia antigénica). En Caso III (transmisión homogénea,  $\alpha_i = 0.2$ ,  $\beta_i = 0.8$  que dan  $R_{0i} = 3.95$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ),

observamos que la protección cruzada también genera irregularidad en los patrones de las infecciones por distintos serotipos (Figs.6.9A y 6.9B) y amplificación cruzada. Es decir, amplificación cruzada también promueve regularidad en la dinámica (Figs.6.9C y 6.9D), en contraste con la irregularidad en la dinámica de infecciones por distintos serotipos reportada en otros modelos [27, 5, 9]. En Caso IV (transmisión homogénea  $\alpha_i \in [0.2, 0.35]$  y  $\beta_i \in [0.65, 0.85]$  que dan  $R_{0i} \in \{3.56, 5.23\}$ ) brotes de infecciones ocurren anualmente de forma sincronizada (Figs 6.12B-6.12D). Para reinfección basada en distancia antigénica, amplificación cruzada induce extinción del serotipo con la tasa de transmisión más baja Fig.6.12D. En resumen, las simulaciones que suponen transmisión homogénea (Casos I y III) sugieren que las jerarquías de reinfección ( $\mathbf{h}_i$  para  $i \in \{1, \dots, 4\}$ ) obtenidas de las Matrices de Reinfección, de distancias genética y antigénica, generan mayor cantidad de infecciones anuales acumuladas para los serotipos dominantes (en jerarquía de reinfección) (Figs.6.4A-D y 6.10A-D). En cambio, con la suposición de que los serotipos tienen tasas de transmisión diferentes (Casos II y IV), se observa mayor incidencia acumulada de infecciones para serotipos con tasas de transmisión más altas pero jerarquías de reinfección más bajas.

# Capítulo 8

## Conclusiones y discusión

En esta tesis se desarrolló un enfoque de modelación matemática teórico de interacciones multiserotipo, el cual permite explorar posibles hipótesis biológicas sobre las relaciones entre serotipos mediante tasas de reinfección que involucran cambios en la susceptibilidad de los individuos. El término reinfección que se trató en esta tesis se refiere a infección subsecuente por alguno de los serotipos del virus de dengue, lo que en términos epidemiológicos permite reinfecciones por distintos serotipos además de que la estructura del modelo permite incorporar las tasas de reinfección asociadas a reinfecciones por el mismo serotipo.

Las relaciones de similaridad entre serotipos que se abordaron van en dos sentidos: 1. distancia genética y 2. distancia antigénica. El efecto de tipos de reacciones del sistema inmunológico del hospedero incluyeron sólo dos tipos: de protección y de amplificación, lo que representa disminución o aumento, respectivamente, de la susceptibilidad del hospedero a adquirir infecciones subsecuentes. El modelo propuesto en esta tesis, es una extensión a los modelos en [26] y [27] en dos sentidos: primero que incorporan interacciones entre los cuatro serotipos con distinción de tipo y orden en las infecciones, y segundo, incorporar relaciones de similaridad entre serotipos. Esto permite, por un lado, establecer un orden de distancia por pares de serotipos y estudiar el efecto de protección versus amplificación cruzada.

Este enfoque, enfatiza la importancia de tomar en cuenta variaciones en las susceptibilidades de los individuos a adquirir infecciones posteriores con respecto al tipo de infección previa. aún sin considerar la modificación de transmisibilidad de infecciosos secundarios. De modo que, las relaciones de transición de infecciosos a susceptibles se

---

representan mediante la matriz a la que denominamos matriz de reinfecciones (Capítulo 5).

El problema inicial para abordar en la tesis fue el de coexistencia de los cuatro serotipos del virus del dengue en la población humana. Este problema llevo a preguntas sobre cómo identificar interacciones entre los serotipos en términos de algún tipo de similaridad entre ellos, y que estuviera asociada a la ocurrencia de reinfecciones. De esta manera, al realizar la reducción del modelo de sucesión de infecciones. En esta reducción, el costo de disminuir el número de variables fue aumentar el número de parámetros asociados a reinfecciones, pero estos parámetros permitían distinguir tipo de infección subsecuente con respecto al tipo de infección previa.

Así que, en la búsqueda por un modelo de interacciones multiserotipo, el primer problema fue el planteamiento de *interacciones* entre serotipos, ya que éstas se han planteado en la mayoría de los casos, en términos de combinaciones de parámetros, que si bien distinguen entre infecciones primarias y secundarias, no contemplan la relación entre infecciones subsecuentes con respecto a infecciones previas. Por otra parte, usando que la respuesta inmunológica del hospedero induce interacciones entre serotipos, inicialmente, la reducción del modelo compartamental clásico en lugar de distinguir infecciones primarias, secundarias, terciarias y cuaternarias, se incorporaron tasas asociadas a reinfecciones representadas en matrices de reinfección.

Las principales características del enfoque de modelo matemático presentado en esta tesis son:

1. Parte de interacciones entre serotipos que se dan como consecuencia de reacciones cruzadas generadas por el sistema inmunológico del hospedero debido a infecciones previas.
2. Se basa en que las reacciones inmunológicas cruzadas generadas por el hospedero tienen un efecto en la susceptibilidad de los individuos.
3. Aborda interacciones entre serotipos mediante cambios en la susceptibilidad de los individuos previamente infectados por algún serotipo, a diferencia de tomar un aumento de transmisibilidad de infecciosos con infecciones secundarias en el primer caso y el incremento en la mortalidad debida a la enfermedad [27, 50].
4. Permite explorar distintas configuraciones de relaciones entre serotipos con respecto a tasas de reinfección y transmisión de distintos serotipos.

- 
5. En las simulaciones se observa que la reinfección de tipo protección promueve mayor alternancia de brotes de más de un serotipo. Mientras que la transmisión parece estar asociada a la magnitud de los casos acumulados por serotipo con respecto a su jerarquía de transmisión.

Mientras que, el principal resultado teórico de este trabajo, con respecto a la estructura del modelo de interacciones multiserotipo basado en matrices de reinfección (Capítulos 3 y 5) es:

- La demostración de la estabilidad del punto de equilibrio libre de la enfermedad en un modelo que contempla reinfecciones por los cuatro serotipos. en esta demostración, se encuentra que una condición suficiente para la estabilidad de este tipo depende de las tasas de reinfección. Es decir, no es necesaria la suposición de ausencia de reinfección en este modelo.

Finalmente, las simulaciones presentadas con valores específicos de los parámetros, muestran relaciones en estos valores que permiten comparar los escenarios con respecto a distancias, tipo de reacción cruzada y transmisión de los cuatro serotipos. Con esto podemos decir que, el modelo 6.1 plantea una hipótesis alternativa para la dinámica de alternancia de infecciones por distintos serotipos: que variaciones en la susceptibilidad de individuos con previas infecciones generan irregularidad en los patrones de cocirculación. Esta conclusión complementa la de Ferguson [27] en el sentido de que la dinámica de alternancia, no se asocia únicamente a la amplificación cruzada sino también a la de protección, en la que importa el tipo y orden en que suceden las infecciones. En cualquier caso, el marco teórico descrito en esta tesis sirve para explorar más escenarios y relaciones entre los parámetros.

En resumen, el enfoque de modelación de interacciones multiserotipo presentado en esta tesis es una manera para seguir explorando más preguntas sobre la relación entre serotipos y su efecto en la dinámica de cocirculación.

## **Extensiones del modelo de interacciones multiserotipo**

El modelo permite generar simulaciones con más configuraciones de valores de los parámetros para explorar, numéricamente, la existencia del punto endémico en el interior

---

del cono positivo y su relación con la distancia entre serotipos, el tipo de reinfección y la jerarquía que inducen los parámetros usados en las simulaciones.

Mientras que, en modificaciones al modelo, se pueden incluir compartimientos de inmunidad cruzada, con la posibilidad de heterogeneidad en los periodos de protección conferidos hacia serotipos con respecto a exposiciones previas. Esto para estudiar las siguientes hipótesis:

1. Los serotipos más lejanos inducen brotes en intervalos cortos de tiempo. Es decir, se observa cocirculación de los serotipos lejanos.
2. Los serotipos más cercanos inducen brotes alternados. Es decir, los serotipos cercanos no ocurren en los mismo intervalos de tiempo.

Por otra parte, como las tasas de reinfección se incorporan por pares, es posible abordar otras enfermedades multiserotipo agrupando a los patógenos por medio de tasas de reinfección que reflejen cercanía biológica entre ellos.

Sin embargo, uno de los principales problemas pendientes es: ¿cómo identificar parámetros de reinfección de una forma sistemática, para comparar el efecto de distintas interacciones entre serotipos en la dinámica multiserotipo del Dengue?. En este sentido, también queda explorar las condiciones en las que los serotipos con menor transmisión, pero con mayor distancia antigénica respecto a los serotipos de infecciones previas cocirculan con los serotipos con mayor transmisibilidad.

En conclusión, algunos de los problemas a estudiar son: 1. relaciones entre jerarquías de reinfección y transmisión, y su impacto en la dinámica de infección por distintos serotipos, 2. analizar el rol de la similaridad entre serotipos en los patrones alternantes de los brotes de infecciones, 3. extensiones del modelo para incorporar compartimientos de inmunidad cruzada 4. generalizaciones del modelo a otras enfermedades con  $n$  tipos (por ejemplo, influenza).

Finalmente, la bibliografía citada en esta tesis muestra, por un lado, las referencias en las que esta tesis se basa directamente, como los modelos y los antecedentes de la enfermedad del Dengue, y por otro, se incluyen referencias bibliográficas complementarias de aspecto biológico, inmunológico e incluso clínico, además de algunos métodos estadísticos con el fin de proveer una amplia lista de referencias para estudios posteriores y las preguntas que puedan surgir derivadas de este trabajo.

---

## Software computacional

Las simulaciones computacionales se realizaron utilizando Python 3.7.6. La implementación del modelo se encuentra en [https://github.com/GitNancyGM/Multiserotype\\_interactions\\_model2021](https://github.com/GitNancyGM/Multiserotype_interactions_model2021)

# Bibliografía

- [1] National Oceanic Atmospheric Administration. U.S. Department of Commerce. Dengue Forecasting, 2020. <https://dengueforecasting.noaa.gov/> (Accessed 2020-07-03).
- [2] Panamerican Health Organization (PAHO). indicadores de dengue, 2020. <https://www.paho.org/data/index.php/es/temas/indicadores-dengue.html> (Accessed 2020-07-21).
- [3] Secretaría de Salud. Panorama Epidemiológico de Dengue, 2020. <https://www.gob.mx/salud/documentos/panorama-epidemiologico-de-dengue-2020>, (Accessed 2020-03-20).
- [4] World Health Organization (WHO), Dengue and severe dengue, 2020. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue> (Accessed 2020-03-20).
- [5] B. Adams and M. Boots. Modelling the relationship between antibody-dependent enhancement and immunological distance with application to dengue. *Journal of Theoretical Biology*, 242(2):337–346, sep 2006.
- [6] B. Adams, E. C. Holmes, C. Zhang, M. P. Mammen, S. Nimmannitya, S. Kalayanarooj, and M. Boots. Cross-protective immunity can account for the alternating epidemic pattern of dengue virus serotypes circulating in Bangkok. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(38):14234–14239, sep 2006.
- [7] R. Aguas, I. Dorigatti, L. Coudeville, C. Luxemburger, and N. M. Ferguson. Cross-serotype interactions and disease outcome prediction of dengue infections in Vietnam. *Scientific Reports*, 9(1):9395, dec 2019.

- [8] M. Aguiar, B. Kooi, and N. Stollenwerk. Epidemiology of Dengue Fever: A Model with Temporary Cross-Immunity and Possible Secondary Infection Shows Bifurcations and Chaotic Behaviour in Wide Parameter Regions. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*, 3(4):48–70, dec 2008.
- [9] M. Aguiar and N. Stollenwerk. Mathematical models of dengue fever epidemiology: multi-strain dynamics, immunological aspects associated to disease severity and vaccines. *Communication in Biomathematical Sciences*, 1(1):12, dec 2017.
- [10] L. W. Alexander, R. Ben-Shachar, L. C. Katzelnick, G. Kuan, A. Balmaseda, E. Harris, and M. Boots. Boosting can explain patterns of fluctuations of ratios of inapparent to symptomatic dengue virus infections. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118:e2013941118, 4 2021.
- [11] K. B. Anderson, R. V. Gibbons, D. A. Cummings, A. Nisalak, S. Green, D. H. Libraty, R. G. Jarman, A. Srikiatkachorn, M. P. Mammen, B. Darunee, I.-K. Yoon, and T. P. Endy. A Shorter Time Interval Between First and Second Dengue Infections Is Associated With Protection From Clinical Illness in a School-based Cohort in Thailand. *The Journal of Infectious Diseases*, 209(3):360–368, feb 2014.
- [12] M. Andraud, N. Hens, C. Marais, and P. Beutels. Dynamic Epidemiological Models for Dengue Transmission: A Systematic Review of Structural Approaches. *PLoS ONE*, 7(11):e49085, nov 2012.
- [13] S. M. Bell, L. Katzelnick, and T. Bedford. Dengue genetic divergence generates within-serotype antigenic variation, but serotypes dominate evolutionary dynamics. *eLife*, 8:1–22, aug 2019.
- [14] A. Berman and R. J. Plemmons. *Non Negative Matrices in the Mathematical Sciences*, volume Classic in Applied Mathematics, 9. SIAM, Society for Industrial and Applied Mathematics., 1994.
- [15] S. Bianco, L. B. Shaw, and I. B. Schwartz. Epidemics with multistrain interactions: The interplay between cross immunity and antibody-dependent enhancement. *Chaos*, 19:20006, 2009.

- [16] L. Billings, I. B. Schwartz, L. B. Shaw, M. McCrary, D. S. Burke, and D. A. Cummings. Instabilities in multiserotype disease models with antibody-dependent enhancement. *Journal of Theoretical Biology*, 246(1):18–27, may 2007.
- [17] J. Blok. Genetic Relationships of the Dengue Virus Serotypes. *Journal of General Virology*, 66(6):1323–1325, jun 1985.
- [18] F. Brauer and C. Castillo-Chavez. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology, 2nd Ed*, volume Texts in Applied Mathematics 40. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
- [19] F. Brauer, P. van den Driessche, and J. E. Wu. *Mathematical Epidemiology*, volume Mathematical biosciences subseries. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008.
- [20] E. Carrillo-Valenzo, R. Danis-Lozano, J. X. Velasco-Hernández, G. Sánchez-Burgos, C. Alpuche, I. López, C. Rosales, C. Baronti, X. de Lamballerie, E. C. Holmes, and J. Ramos-Castañeda. Evolution of dengue virus in Mexico is characterized by frequent lineage replacement. *Archives of Virology*, 155(9):1401–1412, sep 2010.
- [21] C. Castillo-Chavez and H. Thieme. Asymptotically autonomous epidemic models, 1994.
- [22] H. E. Clapham, D. A. T. Cummings, and M. A. Johansson. Immune status alters the probability of apparent illness due to dengue virus infection: Evidence from a pooled analysis across multiple cohort and cluster studies. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(9):e0005926, sep 2017.
- [23] L. Coudeville and G. P. Garnett. Transmission Dynamics of the Four Dengue Serotypes in Southern Vietnam and the Potential Impact of Vaccination. *PLoS ONE*, 7(12):e51244, dec 2012.
- [24] L. Esteva and C. Vargas. Coexistence of different serotypes of dengue virus. *Journal of Mathematical Biology*, 46:31–47, 2003.
- [25] J. Falcón-Lezama, M. C. En, G. Sánchez-Burgos, D. C. En, and J. Ramos-Castañeda. Genética de las poblaciones virales y transmisión del dengue. *Salud Pública de Mexico*, pages 403–409, 2009.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [26] Z. Feng and J. X. Velasco-Hernández. Competitive exclusion in a vector-host model for the dengue fever. *Journal of Mathematical Biology*, 35(5):523–544, apr 1997.
- [27] N. Ferguson, R. Anderson, and S. Gupta. The effect of antibody-dependent enhancement on the transmission dynamics and persistence of multiple-strain pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(2):790–794, jan 1999.
- [28] N. M. Ferguson and D. A. T. Cummings. How season and serotype determine dengue transmissibility. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(26):9370–9371, jul 2014.
- [29] B. M. Forshey, S. T. Stoddard, and A. C. Morrison. Dengue viruses and lifelong immunity: Reevaluating the conventional wisdom. *Journal of Infectious Diseases*, 214:979–981, 10 2016.
- [30] J. R. Fried, R. V. Gibbons, S. Kalayanarooj, S. J. Thomas, A. Srikiatkachorn, I.-K. Yoon, R. G. Jarman, S. Green, A. L. Rothman, and D. A. T. Cummings. Serotype-Specific Differences in the Risk of Dengue Hemorrhagic Fever: An Analysis of Data Collected in Bangkok, Thailand from 1994 to 2006. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 4(3):e617, mar 2010.
- [31] S. M. Garba, A. B. Gumel, and M. R. Abu Bakar. Backward bifurcations in dengue transmission dynamics. *Mathematical biosciences*, 215(1):11–25, sep 2008.
- [32] N. González-Morales, M. Núñez-López, J. Ramos-Castañeda, and J. Velasco-Hernández. Transmission dynamics of two dengue serotypes with vaccination scenarios. *Mathematical Biosciences*, 287:54–71, may 2017.
- [33] R. Guabiraba, B. Ryffel, and B. Ryffel. Dengue virus infection: current concepts in immune mechanisms and lessons from murine models. *British Society for Immunology*, 2013.
- [34] D. J. Gubler. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clinical Microbiology Reviews*, 11(3):480–496, 1998.
- [35] D. J. Gubler. Dengue, Urbanization and Globalization: The Unholy Trinity of the 21st Century. *Tropical Medicine and Health*, 39(4):S3–S11, 2011.

- [36] A. B. Gumel and S. M. Moghadas. HIV control in vivo: Dynamical analysis. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 9(5):561–568, 2004.
- [37] M. G. Guzman, D. J. Gubler, A. Izquierdo, E. Martinez, and S. B. Halstead. Dengue infection. *Nature Reviews Disease Primers*, 2:16055, 12 2016.
- [38] M. G. Guzman and G. Kouri. Dengue and dengue hemorrhagic fever in the Americas: lessons and challenges. *Journal of Clinical Virology*, 27(1):1–13, 2003.
- [39] M. G. Guzman and S. Vazquez. The Complexity of Antibody-Dependent Enhancement of Dengue Virus Infection. *Viruses*, 2:2649–2662, 2010.
- [40] S. B. Halstead. Observations related to pathogenesis of Dengue Hemorrhagic Fever. VI. Hypothesis and discussion. *Yale Journal of Biology and Medicine*, 42, 1970.
- [41] S. B. Halstead. Dengue in the Americas and Southeast Asia: do they differ? *Revista Panamericana de Salud Pública*, 20(6):407–415, dec 2006.
- [42] S. B. Halstead, S. Mahalingam, M. A. Marovich, S. Ubol, and D. M. Mosser. Intrinsic antibody-dependent enhancement of microbial infection in macrophages: disease regulation by immune complexes. *The Lancet Infectious Diseases*, 10(10):712–722, oct 2010.
- [43] S. B. Halstead and E. J. O’Rourke. Dengue viruses and mononuclear phagocytes: I. Infection enhancement by non-neutralizing antibody. *Journal of Experimental Medicine*, 146(1):201–217, 1977.
- [44] G. Hardin. The competitive exclusion principle. *Science*, 131:1292–1297, 1960.
- [45] H. W. Hethcote. The Mathematics of Infectious Diseases. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 42(4):599–653, 2000.
- [46] E. C. Holmes. RNA virus genomics: A world of possibilities. *Journal of Clinical Investigation*, 119(9):2488–2495, 2009.
- [47] N. Imai, I. Dorigatti, S. Cauchemez, and N. M. Ferguson. Estimating Dengue Transmission Intensity from Sero-Prevalence Surveys in Multiple Countries. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 9(4):e0003719, apr 2015.

- [48] L. C. Katzelnick, J. M. Fonville, G. D. Gromowski, J. B. Arriaga, A. Green, S. L. James, L. Lau, M. Montoya, C. Wang, L. A. VanBlargan, C. A. Russell, H. M. Thu, T. C. Pierson, P. Buchy, J. G. Aaskov, J. L. Munoz-Jordan, N. Vasilakis, R. V. Gibbons, R. B. Tesh, A. D. M. E. Osterhaus, R. A. M. Fouchier, A. Durbin, C. P. Simmons, E. C. Holmes, E. Harris, S. S. Whitehead, and D. J. Smith. Dengue viruses cluster antigenically but not as discrete serotypes. *Science*, 349(6254):1338–1343, sep 2015.
- [49] L. C. Katzelnick, E. Harris, R. Baric, B.-A. Coller, J. Coloma, J. E. Crowe, D. A. Cummings, H. Dean, A. de Silva, M. S. Diamond, A. Durbin, N. Ferguson, P. B. Gilbert, A. Gordon, D. J. Gubler, B. Guy, M. E. Halloran, S. Halstead, N. Jackson, R. Jarman, S.-m. Lok, N. L. Michael, E. E. Ooi, A. Papadopoulos, S. Plotkin, A. R. Precioso, R. Reiner, F. A. Rey, I. Rodríguez-Barraquer, A. Rothman, A. C. Schmidt, G. Screaton, A. Sette, C. Simmons, A. L. St. John, W. Sun, S. Thomas, J. Torresi, J. S. Tsang, K. Vannice, S. Whitehead, A. Wilder-Smith, and I. Kyu Yoon. Immune correlates of protection for dengue: State of the art and research agenda. *Vaccine*, 35(36):4659–4669, aug 2017.
- [50] I. Kawaguchi, A. Sasaki, and M. Boots. Why are dengue virus serotypes so distantly related? Enhancement and limiting serotype similarity between dengue virus strains. *Proceedings of the Royal Society Biological Sciences*, 270:2241–2247, 2003.
- [51] B. W. Kooi, M. Aguiar, and N. Stollenwerk. Bifurcation analysis of a family of multi-strain epidemiology models. *Journal of Computational and Applied Mathematics*, 2013.
- [52] J. L. Kyle and E. Harris. Global spread and persistence of dengue.
- [53] K. C. Leitmeyer, D. W. Vaughn, D. M. Watts, R. Salas, I. Villalobos De Chacon, C. Ramos, and R. Rico-Hesse. Dengue Virus Structural Differences That Correlate with Pathogenesis. Technical Report 6, 1999.
- [54] J. Lourenço and M. Recker. Natural, Persistent Oscillations in a Spatial Multi-Strain Disease System with Application to Dengue. *PLoS Computational Biology*, 9(10):e1003308, oct 2013.

- [55] J. Lourenço, W. Tennant, N. R. Faria, A. Walker, S. Gupta, and M. Recker. Challenges in dengue research: A computational perspective. *Evolutionary Applications*, 11(4):516–533, apr 2018.
- [56] Y. Nagao and K. Koelle. Decreases in dengue transmission may act to increase the incidence of dengue hemorrhagic fever. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(6):2238–2243, feb 2008.
- [57] A. Nisalak, T. P. Endy, S. Nimmannitya, S. Kalayanarooj, U. Thisyakorn, R. M. Scott, D. S. Burke, C. H. Hoke, B. L. Innis, and D. W. Vaughn. Serotype-specific Dengue virus circulation and dengue disease in Bangkok, Thailand from 1973 to 1999. *Am. J. Trop. Med. Hyg*, 68(2):191–202, 2003.
- [58] M. A. Nowak and R. May. *Virus Dynamics: Mathematical Principles of Immunology and Virology*. Oxford University Press, New York, 2000.
- [59] M. Recker, K. B. Blyuss, C. P. Simmons, T. T. Hien, B. Wills, J. Farrar, and S. Gupta. Immunological serotype interactions and their effect on the epidemiological pattern of dengue. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 276(1667):2541–2548, jul 2009.
- [60] N. G. Reich, S. Shrestha, A. A. King, P. Rohani, J. Lessler, S. Kalayanarooj, I.-K. Yoon, R. V. Gibbons, D. S. Burke, and D. A. T. Cummings. Interactions between serotypes of dengue highlight epidemiological impact of cross-immunity. *Journal of The Royal Society Interface*, 10(86), 2013.
- [61] R. C. Reiner, S. T. Stoddard, B. M. Forshey, A. A. King, A. M. Ellis, A. L. Lloyd, K. C. Long, C. Rocha, S. Vilcarrromero, H. Astete, I. Bazan, A. Lenhart, G. M. Vazquez-Prokopec, V. A. Paz-Soldan, P. J. McCall, U. Kitron, J. P. Elder, E. S. Halsey, A. C. Morrison, T. J. Kochel, T. W. Scott, and T. W. S. Designated. Time-varying, serotype-specific force of infection of dengue virus. *PNAS*, pages E2694–E2702, 2013.
- [62] A. L. Rothman. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *Journal of Clinical Investigation*, 113(7):946–951, apr 2004.

- [63] P. K. Russell, A. Nisalak, and S. Vivona. A Plaque Reduction Test for Dengue Virus Neutralizing Antibodies. *The Journal of Immunology*, 99(2):285–290, 1967.
- [64] A. B. Sabin. Research on Dengue during World War II. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 1(1):30–50, jan 1952.
- [65] H. L. Smith and H. R. Thieme. *Dynamical systems and population persistence*, volume Graduate Studies in Mathematics, 118. American Mathematical Society, 2011.
- [66] J. O. Solórzano, M. G. Guzmán, O. Brathwaite, A. Bouckennooghe, B. Zambrano, G. H. Dayan, and J. L. San Martín. The Epidemiology of Dengue in the Americas Over the Last Three Decades: A Worrisome Reality. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 82(1):128–135, jan 2010.
- [67] K.-M. Soo, B. Khalid, S.-M. Ching, and H.-Y. Chee. Meta-Analysis of Dengue Severity during Infection by Different Dengue Virus Serotypes in Primary and Secondary Infections. *PLoS ONE*, 11(5):e0154760, may 2016.
- [68] S. T. Stoddard, H. J. Wearing, R. C. Reiner, A. C. Morrison, H. Astete, S. Vilcarrromero, C. Alvarez, C. Ramal-Asayag, M. Sihuinchu, C. Rocha, E. S. Halsey, T. W. Scott, T. J. Kochel, and B. M. Forshey. Long-Term and Seasonal Dynamics of Dengue in Iquitos, Peru. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 8(7):e3003, jul 2014.
- [69] N. Tremblay, W. Freppel, A. A. Sow, and L. Chatel-Chaix. The Interplay between Dengue Virus and the Human Innate Immune System: A Game of Hide and Seek. *vaccines*, 7, 2019.
- [70] T. K. Tsang, S. L. Ghebremariam, L. Gresh, A. Gordon, M. E. Halloran, L. C. Katzelnick, D. P. Rojas, G. Kuan, A. Balmaseda, J. Sugimoto, E. Harris, I. M. Longini, and Y. Yang. Effects of infection history on dengue virus infection and pathogenicity. *Nature Communications*, 10(1):1246, dec 2019.
- [71] N. Uno and T. M. Ross. Dengue virus and the host innate immune response. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1):1–11, dec 2018.

## BIBLIOGRAFÍA

---

- [72] P. Van Den Driessche and J. Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180:29–48, 2002.
- [73] J. J. Waggoner, L. C. Katzelnick, R. Burger-Calderon, J. Gallini, R. H. Moore, G. Kuan, A. Balmaseda, B. A. Pinsky, and E. Harris. Antibody-Dependent Enhancement of Severe Disease Is Mediated by Serum Viral Load in Pediatric Dengue Virus Infections. *The Journal of Infectious Diseases*, 221(11):1846–1854, 04 2020.
- [74] H. J. Wearing and P. Rohani. Ecological and immunological determinants of dengue epidemics. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 103(31):11802–11807, aug 2006.
- [75] P. S. Wikramaratna, C. P. Simmons, S. Gupta, and M. Recker. The Effects of Tertiary and Quaternary Infections on the Epidemiology of Dengue. *PLoS ONE*, 5(8):e12347, aug 2010.