

**LA VACUNACIÓN COMO ESTRATEGIA PARA CONTROLAR LA  
INCIDENCIA DE LA INFLUENZA A EN EL MUNICIPIO DE SAN JUAN  
DE PASTO**

**MÓNICA PAOLA DE LA CRUZ CAICEDO**

**FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA  
UNIVERSIDAD DE NARIÑO  
SAN JUAN DE PASTO**

**2017**

LA VACUNACIÓN COMO ESTRATEGIA PARA CONTROLAR LA  
INCIDENCIA DE LA INFLUENZA A EN EL MUNICIPIO DE SAN JUAN  
DE PASTO

MÓNICA PAOLA DE LA CRUZ CAICEDO

Trabajo de grado presentado como requisito parcial para optar al título de  
Licenciada en Matemáticas

Asesores

Eduardo Ibargüen Mondragon

Doctor en Matemáticas

Kernel Enrique Prieto

Doctor en Matemáticas

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS Y NATURALES  
DEPARTAMENTO DE MATEMÁTICAS Y ESTADÍSTICA  
UNIVERSIDAD DE NARIÑO  
SAN JUAN DE PASTO

2017

# Nota de Responsabilidad

"Todas las ideas y conclusiones aportadas en el siguiente trabajo son responsabilidad exclusiva de los autores".

Artículo 1<sup>o</sup> del Acuerdo No. 324 de octubre 11 de 1966 emanado por el Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

**Nota de aceptación**

---

---

---

**EDUARDO IBARGÜEN MONDRAGÓN**

---

**Asesor de Trabajo de Grado**

**KERNEL ENRIQUE PRIETO**

---

**Coasesor de Trabajo de Grado**

**LUIS EDUARDO LÓPEZ**

---

**Jurado 1**

**ANDRÉS CHAVEZ BELTRÁN**

---

**Jurado 2**

San Juan de Pasto, 23 de Noviembre de 2017.

*Este trabajo está dedicado a:*

*Mi padre Sergio De la Cruz*

*Mi madre Rosa Caicedo*

*y a mi hermano Jairo De la cruz*

*Mónica*

# Agradecimientos

Al culminar este trabajo quiero dar infinitas gracias a Dios por permitirme cumplir este gran objetivo en mi vida, por haber sido mi soporte y por haberme brindado la fuerza suficiente para permanecer en la carrera y poder superar obstáculos en mi formación personal y profesional.

A mis padres mi mayor orgullo Sergio y Rosa, por ser la fuente que motiva mi superación, por inculcarme la importancia de estudiar, porque gracias a su apoyo incondicional y la confianza que depositaron en mí puedo comenzar una etapa más en mi vida, la cual pienso vivirla con intensidad y dedicación.

Gracias a mi director de tesis el Dr. Eduardo Ibargüen Mondragón, porque además de impartirme conocimiento me brindo amistad y confianza.

A mis compañeros del grupo de investigación GIBIMMA y a mi coasesor el profesor Kernel Enrique Prieto, por haberme orientado en las dificultades presentadas en el desarrollo de éste, ya que su esfuerzo y dedicación han contribuido de manera productiva.

A mis amigas Camila, Verónica, María y Diana, por haberme brindado las mejores experiencias de vida, y por darme el estímulo necesario para formarme personalmente y socialmente. A mis familiares, compañeros de matemáticas y amigos, quienes han compartido conmigo sus enseñanzas y logros. Por último Agradezco al sistema de investigación universidad de Nariño por la financiación del proyecto.

# Resumen

La modelación matemática se ha convertido en la herramienta para la epidemiología, dado que permite pronosticar el comportamiento de enfermedades infecciosas y de esta forma elaborar planes de prevención y lucha; una de las enfermedades infecciosas que ha causado gran morbilidad tanto a nivel mundial como nacional es la influenza tipo A, y el municipio de Pasto no es la excepción. Como San Juan de Pasto posee clima frío la transmisión del virus es más eficaz, por lo cual persiste en todos los meses del año, convirtiéndose en un problema de salud pública; en este sentido para esta investigación se presenta un sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias tipo SEAIR que describe el comportamiento epidemiológico de los subtipos de influenza A que actualmente circulan en los humanos, debido a su complejidad el modelo es reducido a un sistema tipo SEAI utilizando la teoría de sistemas asintóticamente autónomos, para el cual el comportamiento a largo plazo de las soluciones son topológicamente equivalentes al original, adicionalmente se formula un problema de control que tiene como objetivo minimizar los infecciosos y los precios por compras y aplicación de vacunas.

# Abstract

The mathematical modeling has become the most important tool for epidemiology analysis, due to it allows to predict the behavior of infectious diseases to develop plans for its prevention and control. One of the infectious diseases which cause great morbidity at global and national levels is the influence type A, and the city of Pasto is not an exception for it. As the city of Pasto has a cold climate, the transmission of the virus is more effective and persists in all months of the year. This situation becomes a public health problem. So, this research presents a non-linear system of differential equations type SEAIR that describes the epidemiological behavior of the influenza A subtypes viruses that are currently circulating in humans . Due to the model's complexity, it reduced to a system type SEAI by the use of the theory of asymptotically autonomous systems, which the long-term behavior of the solutions are topologically equivalent to the original. In addition, a optimal control problem is formulated with the objective of minimizing infectious diseases and prices.

# Índice general

## Índice de figuras

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>1. Marco Teórico</b>	<b>5</b>
1.1. Sistemas no lineales . . . . .	5
1.1.1. Linealización . . . . .	7
1.2. Teoría de control . . . . .	10
1.3. Modelos Matemáticos en epidemiología . . . . .	13
1.3.1. Modelo epidemiológico básico . . . . .	14
1.3.2. Modelo Epidemiológico SEIR . . . . .	16
1.3.3. Modelo de referencia . . . . .	17
<b>2. Estado del Arte de la Influenza</b>	<b>20</b>
2.1. Manifestaciones clínicas . . . . .	20
2.2. Modo de Trasmisión . . . . .	21
2.3. Tipos de influenza . . . . .	21
2.4. Patogenia . . . . .	22
2.5. Método preventivo . . . . .	23
2.6. Aspectos histórico . . . . .	24
2.7. Epidemiología . . . . .	25
2.7.1. Mundial . . . . .	25
2.7.2. Nacional: Colombia . . . . .	26

2.7.3. Municipio: San Juan de Pasto . . . . .	28
<b>3. Antecedentes del Modelado Matemático</b>	<b>31</b>
3.1. Primeros Modelos . . . . .	31
3.2. Antecedentes del Modelado Matemático con influenza . . . . .	32
<b>4. Formulación del Modelo</b>	<b>35</b>
4.1. Modelo Base . . . . .	35
4.2. Nuevo Modelo . . . . .	36
<b>5. Soluciones de Equilibrio</b>	<b>41</b>
5.1. Equilibrio libre de Infección . . . . .	41
5.2. Equilibrio Endémico . . . . .	42
<b>6. Estabilidad</b>	<b>44</b>
6.1. Equilibrio trivial . . . . .	44
<b>7. Diseño de una estrategia óptima de vacunación</b>	<b>48</b>
7.1. Existencia del control óptimo . . . . .	51
7.2. Dedución del control óptimo . . . . .	51
<b>8. Resultados</b>	<b>53</b>
8.1. Extinción de la enfermedad . . . . .	54
8.2. Brote epidémico . . . . .	55
8.3. Control de la enfermedad . . . . .	59
8.3.1. Comparación de la dinámica poblacional . . . . .	61
8.3.2. Control del equilibrio endémico . . . . .	63
<b>Conclusiones y preguntas abiertas</b>	<b>65</b>
<b>Anexos</b>	<b>69</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>82</b>

# Índice de figuras

2.1. Fotografía electrónica y estructura del virus de Influenza tipo A [34]. . . . .	21
2.2. Mecanismo de infección del virus de influenza a las células [33]. . . . .	23
2.3. Porcentaje de muestras positivas de influenza durante la semana 17 al 30 de abril de 2017 [7]. . . . .	26
2.4. Distribución del virus de influenza en Colombia entre 2014 y 2017 [26]. . . . .	27
2.5. Distribución de virus influenza, Colombia a Semana Epidemiológica 52 de 2014 [35]. . . . .	28
4.1. Diagrama compartimental de la influenza A . . . . .	38
8.1. Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales $S(0) = 1.500, E(0) = 900, I(0) = 200, A(0) = 200$ , con $t = 15$ días y $R_0 = 0,8269763$ . . . . .	54
8.2. Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales $S(0) = 1.000, E(0) = 600, I(0) = 400, A(0) = 300$ , con $t = 30$ días y $R_0 = 0,6363043$ . . . . .	55
8.3. Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales $S(0) = 2629, E(0) = 90, I(0) = 60, A(0) = 50$ , con $t = 30$ días y $R_0 =$ $3,1995666$ . . . . .	56
8.4. Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales $S(0) = 2629, E(0) = 90, I(0) = 60, A(0) = 50$ , con $t = 30$ días y $R_0 = 2,015727$ . . . . .	57
8.5. Poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales $S(0) =$ $1400, E(0) = 700, I(0) = 400, A(0) = 329$ , con $t = 30$ días y $R_0 = 2,015727$ . . . . .	58

- 8.6. Gráfica de las en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 1400, E(0) = 700, I(0) = 400, A(0) = 329$ , con  $t = 60$  días y  $R_0 = 2,015727$ . . . . . 59
- 8.7. Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 2.550, E(0) = 200, I(0) = 50, A(0) = 29$ ,  $t = 30$  días, parámetros  $\mu = 11.6, \beta = 0.6, \alpha = 0.2, \varphi = 0.6, d = 0.0041, \kappa = 0.5, p = 0.6, \eta = 0.4, \delta = 0.3, c_1 = 0.001, c_2 = 0.8$  y  $R_0 = 1,92622$ . . . . . 61
- 8.8. Gráficas de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 2550, E(0) = 200, I(0) = 50, A(0) = 29, R(0) = 0$  con  $t = 30$  días,  $w_1 = 0.001, w_2 = 0.8$  y  $R_0 = 1,92622$ . . . . . 62
- 8.9. Gráficas de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 813, E(0) = 511, I(0) = 785, A(0) = 392, R(0) = 389$  con  $t = 30$  días,  $w_1 = 0.001, w_2 = 0.8$  y  $R_0 = 1,92622$  . . . . . 64

# Introducción

El objetivo de la epidemiología es predecir el comportamiento y combatir enfermedades infecciosas, así se ve incorporada en la búsqueda de la salud para desarrollar planes de prevención y lucha; el modelado matemático se ha convertido en su base ya que permitió al ser humano resolver preguntas que antes no podía responder, como por ejemplo ¿cual será el máximo número de infectados durante un determinado periodo de una epidemia?, ¿Por qué las epidemias son capaces de aparecer y desaparecer sin afectar a toda la población? [1, 2].

Posiblemente el hombre planteaba teorías matemáticas desde mucho tiempo atrás, se le atribuye a D'Alembert la formulación del primer modelo matemático (siglo XVIII) en la propagación de enfermedades infecciosas, aunque el primer artículo publicado en este campo sea de Bernoulli [3]. Desde la segunda mitad del siglo XX la epidemiología matemática ha crecido notoriamente, con la aparición del modelo SIR. A partir de éste variedad de modelos surgen, y la incorporación de la teoría de control ha permitido optimizar estrategias de vacunación, asignación de recursos, antibióticos, entre otros [1]. En un principio los modelos giraron en torno a estructuras matemáticas simples, y las debilidades que presentaron son claras sobre todo cuando el comportamiento del modelo es comparado con los datos epidemiológicos; sin embargo día a día se continua perfeccionando este tipo de estructuras para dar cuenta de más detalles de la biología subyacente [4].

La influenza desde el punto de vista clínico es considerada como una enfermedad infecciosa autolimitada, que de acuerdo a las características geográficas y climáticas de cada región afecta a la población. La enfermedad es provocada por un virus, que contiene dos antígenos de superficie denominados Hemaglutinina HA y neuraminidasa NA, que favorecen la alta

mutación. Hay tres tipos de influenza: estacional, pandémica y zoonótica, se alude más a la primera porque es la fuente de interés (infecta al ser humano frecuentemente) [5, 6].

La influenza estacional posee tres subtipos designados como A, B y C; el primero y el segundo causan enfermedad en los humanos, mientras que el tercero casi no lo hace. Actualmente los virus que promueven epidemias estacionales en el hombre son los subtipos A(H1N1), A(H3N2), una proporción baja de virus de influenza A sin subtipificar (no mutan de los dos primeros), y los virus de tipo B. A(H1N1) y A(H3N2), son los más prevalentes y sus designaciones constituyen una forma genérica para hacer referencia a todas las variaciones antigénicas ocasionadas por las recombinaciones entre ellos que causan cuadros clínicos leves, esta designación se debe a que es difícil cuantificar y subtipificar a todas las variantes que brotan. Los dos últimos poseen una carga de morbilidad baja por lo que se registra un mínimo número de casos[5, 6].

La OMS considera que la vacuna contra la influenza es la medida más efectiva para reducir los efectos del dolor, y recomienda a las personas que presentan los mayores riesgos de infectarse emplearla anualmente; como los recursos para la aplicación y compras de vacunas son limitados, las autoridades de salud pública deben decidir qué sectores de la población deben ser inmunizados, en este sentido la optimización de las políticas de vacunación antes de su puesta en práctica es esencial para asignar mejor los recursos, reducir al mínimo las cargas de enfermedad, la cantidad de enfermos, las visitas al médico y las ausencias en el lugar de trabajo [7, 9, 10]. La alta mutación del virus hace que la infección afecte a las personas de manera diferente, por lo cual la vacuna no brinda protección total [11, 12, 13, 14].

La mayor morbilidad y mortalidad a nivel mundial en los grupos de riesgo se asocian a la influenza, afectando del 10 % a 20 % de la población [7]. Los virus de influenza A son los que causan mayores brotes en los humanos, más específicamente los subtipos A(H1N1), A(H3N2) y algunas cepas de tipo A sin subtipificar que causan enfermedad leve; siendo el primero y el segundo los que presentan la mayor carga tanto a nivel mundial como nacional, y Pasto no es una excepción.

En San Juan de Pasto aunque no se cuenta con una literatura detallada sobre la propagación, se considera que la dinámica de transmisión del virus es generada por estos subtipos, y en lo que sigue de este texto se hablará de influenza A para hacer referencia a ellos. Esta consideración se debe a que todas las variaciones que brotan y causan cuadros clínicos leves hacen parte de este grupo; como en Pasto no se ha notificado ninguna epidemia grave hasta el momento, se supone que la enfermedad pertenece a los subtipos en mención y están presentes en todos los meses del año, porque el clima frío favorece la transmisión eficaz junto con la propiedad autolimitada [15].

En el periodo (2002 – 2003) nace el interés por la modelación matemática en influenza, el objetivo es describir el comportamiento de la enfermedad y evaluar las estrategias de control para reducir los brotes [9][13]. Algunos estudios de la teoría de control frente a esta infección incluyen, tratamiento, vacunación y distanciamiento social; el objetivo es minimizar la cantidad de enfermos, susceptibles, expuestos, maximizar recuperados, optimizar los recursos, entre otros. Particularmente la modelación con la vacunación como método preventivo, ha dado pie a buscar las mejores estrategias para asignar la vacuna por grupos de edad y riesgo considerando el precio por compras y su aplicación, además ha permitido estudiar el retrasado en su fabricación y determinación de cepas de la composición para lograr una eficacia óptima [9, 14].

En este documento se formula un problema de control óptimo para la propagación de la influenza A en el municipio de San Juan de Pasto, el problema está sujeto a un sistema no lineal de tipo SEIAR con control vacuna y un funcional de costo para minimizar el número de infecciosos y los gastos por compras y aplicación de vacunas. Esta investigación está organizada de la siguiente manera: en el capítulo 1 se presentan los fundamentos teóricos de sistemas no lineales y teoría de control óptimo, en el capítulo 2 se hace una recopilación de información del fenómeno biológico, en el 3 se presentan los modelos básicos y las investigaciones del modelado de la influenza haciendo uso de la teoría de control, en el capítulo 4 y 5 se formula el modelo matemático, y se muestra la existencia del equilibrio

trivial y endémico, el capítulo 6 y 7 están dedicados al estudio de la estabilidad asintótica del equilibrio trivial, endémico y la formulación del problema de control óptimo respectivamente; los resultados numéricos, las conclusiones y futuras líneas de investigación se muestran en los capítulos 8, 9 y 10.

# Capítulo 1

## Marco Teórico

Este capítulo está dividido en dos secciones, en la primera se presenta algunos conceptos de la teoría de sistemas no lineales de ecuaciones diferenciales ordinarias; ahí se define bajo qué condiciones la función  $\mathbf{f}$ , en el sistema no lineal (1.1) tiene solución única para todo punto  $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{E} \subset \mathbb{R}^n$ . Como no es posible resolver el sistema (1.1) de forma analítica, se enuncian algunas definiciones para obtener información cualitativa sobre el comportamiento local de la solución. En la segunda se expone el problema de control óptimo y las condiciones que garantizan optimalidad proporcionadas por el Principio del máximo de Pontriaguin.

### 1.1. Sistemas no lineales

Se considera los sistemas autónomos de ecuaciones diferenciales ordinarias de la forma

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}) \tag{1.1}$$

donde  $\mathbf{f}$  es una función que va desde  $\mathbf{E} \subset \mathbb{R}^n$  hacia  $\mathbb{R}^n$ .

**Definición 1.** ([16], Cáp.2, sec.1). La función  $\mathbf{f}: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es diferenciable en  $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$ , si existe una transformación lineal  $D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0) \in L(\mathbb{R}^n)$  que satisface

$$\lim_{|\mathbf{h}| \rightarrow 0} \frac{|\mathbf{f}(\mathbf{x}_0 + \mathbf{h}) - \mathbf{f}(\mathbf{x}_0) - D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0)\mathbf{h}|}{|\mathbf{h}|} = 0$$

La transformación lineal  $D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0)$  se denomina derivada de  $\mathbf{f}$  en  $\mathbf{x}_0$ .

**Teorema 1.** ([16], Cáp.2, sec.1). Si  $f : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$  es diferenciable en  $\mathbf{x}_0$ , entonces las derivadas parciales  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}, i, j = 1, \dots, n$ , existen en  $\mathbf{x}_0$  y para todo  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ ,

$$Df(\mathbf{x}_0)\mathbf{x} = \sum_{j=1}^n \frac{\partial f}{\partial x_j}(\mathbf{x}_0) x_j$$

Si  $f$  es diferenciable, la derivada  $Df$  viene dada por matriz jacobiana de orden  $n \times n$ .

$$Df = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

**Teorema 2.** ([16], Cáp.2, sec.1). Sea  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  y  $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ . Entonces  $f \in C^1(E)$ , si las derivadas parciales  $\frac{\partial f_i}{\partial x_j}, i, j = 1, \dots, n$ , existen y son continuas en  $E$ .

A continuación se establece el teorema fundamental de existencia y unicidad para un sistema autónomo no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias, bajo la hipótesis de que  $f \in C^1(E)$  donde  $E$  es un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ .

**Definición 2.** ([16], Cáp.2, sec.2). Sea  $f \in$

**Teorema 3.** (Teorema Fundamental de Existencia y Unicidad).([16], Cáp.2, sec.2). Sea  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  que contiene  $\mathbf{x}_0$  y asumiendo que  $f \in C^1(E)$ . Entonces existe un  $a > 0$  tal que el problema de valor inicial

$$\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x}) \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0, \tag{1.2}$$

tiene una única solución  $\mathbf{x}(t)$  en el intervalo  $[-a, a]$ .

**Teorema 4.** ([16], Cáp.2, sec.4). Sea  $E$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  y  $f \in C^1(E)$ ; entonces para cada punto  $\mathbf{x}_0 \in E$ , hay un intervalo máximo  $J$  en el que el problema de valor inicial (1.2) tiene una solución única  $\mathbf{x}(t)$ ; es decir, si el problema de valor inicial tiene una solución  $\mathbf{y}(t)$  en un intervalo  $I$  entonces  $I \subset J$  y  $\mathbf{y}(t) = \mathbf{x}(t)$  para todo  $t \in I$ . Además, el intervalo máximo  $J$  es abierto, es decir,  $J = (\alpha, \beta)$ .

**Definición 3.** ([16], Cáp.2, sec.5). Sea  $\mathbf{E}$  un conjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  y sea  $\mathbf{f} \in C^1(\mathbf{E})$ . Para  $\mathbf{x}_0 \in \mathbf{E}$ , sea  $\phi(t, \mathbf{x}_0)$  la solución del problema de valor inicial (1.2) definido en su intervalo máximo de existencia  $I(\mathbf{x}_0)$ , entonces para  $t \in I(\mathbf{x}_0)$ , el conjunto de funciones  $\phi_t$  definido por  $\phi_t(\mathbf{x}_0) = \phi(t, \mathbf{x}_0)$  se denomina flujo del sistema de ecuaciones diferenciales(1.1) o también se conoce como el flujo del campo vectorial  $\mathbf{f}(\mathbf{x})$ .

**Definición 4.** ([16], Cáp.2, sec.5). Sea  $\mathbf{E}$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$ ,  $\mathbf{f} \in C^1(\mathbf{E})$ , y  $\phi_t : \mathbf{E} \rightarrow \mathbf{E}$  el flujo de sistema de ecuaciones diferenciales (1.1) definido para todo  $t \in \mathbb{R}$ . Entonces el conjunto  $S \subset E$  se llama invariante con respecto al flujo  $\phi(t)$ , si  $\phi_t(S) \subset S$  para todo  $t \in \mathbb{R}$ , y S se llama positivamente invariante con respecto al flujo  $\phi_t$  si  $\phi_t(S) \subset S$  para todo  $t > 0$ .

### 1.1.1. Linealización

El comportamiento del sistema no lineal (1.1) puede ser analizado cerca de sus puntos de equilibrio y es cualitativamente equivalente al comportamiento de un sistema lineal en estos puntos. A continuación se presentan algunas definiciones entorno a esto.

**Definición 5.** ([16], Cáp.2, sec.6). Sea  $\mathbf{x}_0 \in \mathbb{R}^n$ , se llama punto de equilibrio o punto crítico de (1.1) si  $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0) = 0$ . Se dice que un punto de equilibrio  $\mathbf{x}_0$  es hiperbólico para (1.1), si ninguno de los valores propios de la matriz  $D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0)$  tienen parte real cero.

El sistema lineal  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x}$  con la matriz  $\mathbf{A} = D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0)$  es llamada la linealización de (1.1) en  $\mathbf{x}_0$ .

**Definición 6.** ([16], Cáp.2, sec.6). Sea  $\mathbf{x}_0$  un punto de equilibrio hiperbólico para (1.1) entonces:

- $\mathbf{x}_0$  es sumidero, si todos los valores propios de la matriz  $D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0)$  tienen una parte real negativa.
- $\mathbf{x}_0$  es fuente, si todos los valores propios de  $D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0)$  tienen una parte real positiva.
- $\mathbf{x}_0$  es punto silla, si es un punto de equilibrio hiperbólico y  $D\mathbf{f}(\mathbf{x}_0)$  tiene al menos un valor propio con parte real positiva y al menos uno con parte real negativa.

**Definición 7.** (Teorema de Hartman-Crobman).([16], Cáp.2, sec.8). Sea  $\mathbf{E}$  un subconjunto abierto de  $\mathbb{R}^n$  que contenga a  $\mathbf{0}$ ,  $\mathbf{f} \in C^1(\mathbf{E})$ , y  $\phi(t)$  el flujo del sistema no lineal (1.1). Supongamos que  $\mathbf{f}(\mathbf{0})=\mathbf{0}$  y la matriz  $\mathbf{A} = \mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$  no tiene valor propios con parte real cero. Entonces existe un homeomorfismo  $H$  de un conjunto abierto  $U$  hacia un conjunto abierto  $V$ , tal que para todo  $\mathbf{x}_0$ , existe un intervalo abierto  $I_o \subset \mathbb{R}$  que contiene al cero; y para todo  $\mathbf{x}_0 \in U$  y  $t \in I_o$  se tiene

$$H \circ \phi_t(\mathbf{x}) = e^{At} H(\mathbf{x}_0)$$

**Nota 1.** *El Teorema de Hartman-Grobman muestra que topológicamente el comportamiento local del sistema no lineal (1.1) cerca de un punto de equilibrio  $\mathbf{x}_0$  donde  $\mathbf{f}(\mathbf{x}_0) = \mathbf{0}$  es determinado a través del comportamiento del sistema lineal  $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x}$  cerca del origen cuando la matriz  $\mathbf{A} = \mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$  (la derivada de  $\mathbf{f}$  en  $\mathbf{x}_0$ ).*

**Definición 8.** (Estabilidad de los puntos de equilibrio). ([16], Cáp.2, sec.9)

Sea  $\phi_t$  el flujo de la ecuación diferencial (1.1) definida para todo  $t \in \mathbb{R}$ . Un punto de equilibrio  $\mathbf{x}_0$  de (1.1) es estable si para todo  $\epsilon > 0$  existe un  $\delta > 0$  tal que para todo  $\mathbf{x} \in N_\delta(\mathbf{x}_0)$  y  $t > 0$ , se tiene que  $\phi_t(\mathbf{x}) \in N_\epsilon(\mathbf{x}_0)$ . Si el punto de equilibrio  $\mathbf{x}_0$  no es estable se dice que es inestable. Además  $\mathbf{x}_0$  es asintóticamente estable, si es estable y existe  $\delta > 0$  tal que para todo  $\mathbf{x} \in N_\delta(\mathbf{x}_0)$  se tenga  $\lim_{t \rightarrow \infty} \phi_t(\mathbf{x}) = \mathbf{x}_0$

**Teorema 5.** ([16], Cáp.2, sec.9). Un punto de equilibrio hiperbólico  $\mathbf{x}_0$  de (1.1) es estable, si y solo si ninguno de los valores propios de  $\mathbf{Df}(\mathbf{x}_0)$  tiene parte real positiva.

**Nota 2.** *La ecuación característica para un sistema  $n$ -dimensional es una ecuación polinómica de grado  $n$  para la cual puede ser difícil o imposible encontrar todas las raíces explícitamente. Sin embargo, existe un criterio general para determinar si todas las raíces de una ecuación polinómica tienen parte real negativa y es conocido como criterio de Routh-Hurwitz.*

**Definición 9.** (Criterio de Routh-Hurwitz) ([17], Parte.1, sec.5). Considérese el polinomio característico

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0$$

El criterio de Routh-Hurwitz establece las siguientes condiciones sobre los coeficientes de una ecuación polinómica para que la parte real de los valores propios sea negativa:

- Para  $n = 2$ ,  $a_1 > 0$  y  $a_2 > 0$
- Para  $n = 3$ ,  $a_3 > 0$ ,  $a_1 > 0$  y  $a_1 * a_2 > a_3$
- Para  $n = 4$ ,  $a_4 > 0$ ,  $a_2 > 0$ ,  $a_1 > 0$ ,  $a_3(a_1 * a_2 - a_3) > a_1^2 a_4$
- Para un polinomio de grado  $n$ , hay  $n$  condiciones.

**Definición 10.** (Sistemas Asintóticamente Autónomos). ([12], Cáp.2, pág.35). Si el tamaño total de la población  $N(t)$  para un sistema no lineal autónomo tiene un límite constante, entonces el sistema es equivalente a un sistema límite que se obtiene al reemplazar  $N(t)$  por la constante. En este sentido se dice que el sistema no lineal autónomo es asintóticamente autónomo y su comportamiento asintótico es el mismo del sistema límite obtenido.

**Teorema 6.** (Téorema del Valor intermedio). ([18], pág.89). Sea  $f$  una función definida en  $[a, b]$  y sea  $w$  un número entre  $f(a)$  y  $f(b)$ . Si  $f$  es continua en  $[a, b]$ , entonces existe al menos un número  $c$  entre  $a$  y  $b$ , tal que  $f(c) = w$

**Definición 11.** (Regla de signos de Descartes ). ([19], pág.28). Dada una ecuación polinómica de grado  $n$

$$p(x) = a_0 + a_1x + a_2x^2 + \dots + a_nx^n = 0 \quad \text{con} \quad a_n \neq 0$$

El número de raíces positivas de  $p(x)$ , es igual al número de variaciones de la sucesión numérica formada por sus coeficientes  $a_0, a_1, a_2, \dots, a_n$  o menor que esa cantidad en un múltiplo de dos. Cada raíz debe contarse tantas veces sea su orden de multiplicidad.

Dos consecuencias deducibles de la regla anterior son:

1. Si una ecuación  $p(x) = 0$  tiene todas sus raíces reales, el número de las positivas es exactamente igual al de sus variaciones y el de sus negativas al de las variaciones de su transformada mediante  $x = -y$ .
2. Si una ecuación  $p(x) = 0$  tiene todas sus raíces reales y además está completa en cuanto a las potencias de la variable  $x$ , el número de raíces positivas es igual al número de variaciones y el de sus negativas igual al de las permanencias.

## 1.2. Teoría de control

Los referentes teórico que se presentan a continuación están basados en : Optimal Control And Introduction to the Theory with Applications [21], Control óptimo de una epidemia [31] y Control óptimo Determinista via Programación Dinámica [22].

La teoría de control es el proceso que permite determinar las trayectorias de control y de estado para un sistema dinámico en un período de tiempo con el objetivo de minimizar un índice de rendimiento [30]. "La idea de control puede ser expresada como el proceso mediante el cual se ejerce una influencia sobre el comportamiento de un sistema dinámico (que varía con el tiempo) para alcanzar un propósito previamente fijado"[22]. Un ejemplo de este tipo de modelos son los sistemas de control que tienen la forma

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}^0 \in \mathbb{R}^n \quad 0 \leq t \leq T \quad (1.3)$$

donde la dinámica  $\mathbf{f}$  es una función que satisface las condiciones adecuadas, y el control  $\mathbf{u}$  pertenece a la familia de funciones  $\mathcal{U}$  con valores en un subconjunto  $A$  de  $\mathbb{R}^n$ . Una vez se elige el control  $\mathbf{u} \in \mathcal{U}$ , el sistema (1.3) determina una trayectoria o estado  $\mathbf{x}$  con condición inicial  $\mathbf{x}^0$  en el momento  $t_0$ .

- El conjunto  $\mathcal{U} = \{\mathbf{u} : [0, \infty) \rightarrow A \mid \mathbf{u} \text{ Integrable}\}$  denota la colección de controles admisibles. Diremos que  $\mathbf{u} \in \mathcal{U}_u$  si los elementos de  $\mathbf{u}$  no tienen cota,  $\mathbf{u} \in \mathcal{U}_b$  si son acotados con  $|\mathbf{u}_i| \leq 1, i = 1, \dots, m$  y  $\mathbf{u} \in \mathcal{U}_{bb}$  (bang-bang) si  $|\mathbf{u}_i| = 1$ .
- La función  $\mathbf{f} : \mathbb{R}^n \times A \rightarrow \mathbb{R}^n$  es continuamente diferenciable en  $\mathbf{x}$  y  $\mathbf{u}$ , es considerada una función de dos variables, con  $(\mathbf{x}, \mathbf{u}) \in \mathbb{R}^n \times A$ , a  $\mathbf{x}$  se le conoce como variable de estado y  $\mathbf{u}$  variable de control [22].

Dado un valor  $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}^0$  y un control  $\mathbf{u} \in \mathcal{U}$ , las condiciones anteriormente mencionadas garantizan la existencia y unicidad de la solución  $\mathbf{x}$  del sistema (1.3) asociada a dicho valor inicial y al control mencionado. Se considera controlabilidad en el origen, de tal manera que el estado objetivo (final) es  $\mathbf{x} = \mathbf{0}$  y  $\mathbf{f}(\mathbf{0}, \mathbf{0}) = \mathbf{0}$ . Esta última condición es para asegurar que,

una vez que se alcanzó el objetivo, es posible permanecer ahí apagando todos los controles [31].

**Definición 12.** ([31],pág 7) El conjunto de estados iniciales  $\mathbf{x}^0$  que pueden ser llevados al origen en un tiempo  $t_1$  usando un control admisible, se define como conjunto controlable en el tiempo  $t_1$  y se denota por  $\mathcal{C}(t_1, \mathcal{U}, \mathbf{0})$  o simplemente por  $\mathcal{C}(t_1)$ .

**Definición 13.** ([31],pág 7). El conjunto  $\mathcal{C}$  formado por todos los puntos que pueden ser conducidos al origen en un tiempo finito, tal que

$$\mathcal{C} = \bigcup_{t_1 \geq 0} \mathcal{C}(t_1).$$

se conoce como conjunto controlable.

**Definición 14.** ([31],pág 7). Un sistema es completamente controlable, cuando todos los estados iniciales son controlados en el origen es decir  $\mathcal{C} = \mathbb{R}^n$ .

**Definición 15.** ([31],pág 8). El conjunto de puntos que son alcanzados desde un punto inicial  $\mathbf{x}^0$  en un tiempo  $t_1$ , se denota por  $\mathcal{R}(t_1, \mathbf{x}^1)$  y denomina Conjunto alcanzable.

**Definición 16.** (Función de Costo) ([31],pág 7). Se define el funcional costo  $J$  como

$$J[\mathbf{u}] = \int_0^{t_1} \mathbf{f}_0(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) dt + F(\mathbf{x}^1), \quad (1.4)$$

donde  $\mathbf{f}_0 : \mathbb{R}^n \times A \rightarrow \mathbb{R}$  y  $F : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  y  $\mathbf{x}$  es solución de (1.3) para el control  $\mathbf{u}$  y  $\mathbf{x}^1$  es el objetivo. El funcional costo tiene dos partes:

- la primera depende del estado del sistema a lo largo de la solución, del tiempo y de los controles empleados en la solución.
- La segunda parte, llamado el *costo terminal*, es la cuota de penalización de acuerdo al estado final del sistema. Esta parte sólo tiene efecto cuando el estado terminal no es fijado

Un caso importante es cuando  $\mathbf{f}_0 = 1$  y no hay costo terminal;  $J$  es entonces igual al tiempo que le toma al sistema moverse de su estado inicial al final. Este es llamado un problema de control *tiempo-óptimo*.

**Definición 17.** (Problema de control óptimo.) ([30],pág 169). El problema de control óptimo consiste en minimizar ( o maximizar ) sobre todos los controles  $\mathbf{u} \in \mathcal{U}$  el funcional (1.4). De esta forma dado un instante inicial  $t_0$  y un valor inicial  $\mathbf{x}^0$ , el problema de control consiste en determinar

$$J[\mathbf{u}^*] = \min_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} J[\mathbf{u}]. \quad (1.5)$$

y en caso de que exista determinar un control  $\mathbf{u}^*$ , llamado control óptimo, que realice este valor mínimo. La correspondiente solución  $\mathbf{x}^*$  se llama trayectoria óptima y satisface que

$$J[\mathbf{u}^*](t_0, \mathbf{x}^0) \leq J[\mathbf{u}](t_0, \mathbf{x}^0) \quad \forall \mathbf{u} \in \mathcal{U} \quad (1.6)$$

$$\frac{d\mathbf{x}^*(t)}{dt} = \mathbf{f}(\mathbf{x}^*, \mathbf{u}^*) \quad \mathbf{x}^*(0) = \mathbf{x}^0 \quad (1.7)$$

Si el problema de control óptimo consiste en maximizar todos los controles  $\mathbf{u} \in \mathcal{U}$ , entonces el control es el que maximiza  $J[\mathbf{u}]$  y se tiene

$$J[\mathbf{u}](t_0, \mathbf{x}^0) \leq J[\mathbf{u}^*](t_0, \mathbf{x}^0) \quad \forall \mathbf{u} \in \mathcal{U} \quad (1.8)$$

**Teorema 7.** (Principio del máximo de Pontryagin.) ([31],pág 11).

Este principio es un conjunto de condiciones de optimalidad para el problema de optimización. Este resultado establece que bajo ciertas condiciones la dinámica de  $\mathbf{f}$  y la familia de controles  $\mathcal{U}$ , que si  $\mathbf{u}^*$  es un control óptimo y  $\mathbf{x}^*$  la trayectoria correspondiente para la solución de (1.3) entonces existe una función vectorial  $\mathbf{p}^* : [0, T] \rightarrow \mathbb{R}^n$  llamado función de co-estado, absolutamente continua, que junto con la trayectoria  $\mathbf{x}^*$  satisfacen las condiciones de Hamiltón.

Defínase la variable extra  $\mathbf{x}_0$  por la ecuación de estado

$$\frac{d\mathbf{x}_0}{dt} = \mathbf{f}_0(\mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad \mathbf{x}_0(0) = 0, \quad (1.9)$$

así el costo esta dado por  $J = \mathbf{x}_0(t_1)$

Introdúzcase el vector extendido de estado  $\hat{\mathbf{x}}$  de dimensión  $n + 1$  definido por  $(\mathbf{x}_0, \mathbf{x})$ , y definiendo el campo extendido  $\hat{\mathbf{f}}$  similarmente, tenemos que (1.3) se puede escribir como

$$\frac{d\hat{\mathbf{x}}}{dt} = \hat{\mathbf{f}}(\mathbf{x}, \mathbf{u}). \quad (1.10)$$

El Hamiltoniano en el problema de control óptimo es la función:

$$H(\mathbf{x}, \mathbf{p}, \mathbf{u}) := \mathbf{p} \cdot \hat{\mathbf{f}} = \sum_{i=0}^n p_i f_i. \quad (1.11)$$

y las ecuaciones de Hamilton satisfechas por  $\mathbf{u}^*$ ,  $\mathbf{x}^*$  y  $\mathbf{p}^*$  estan dadas por:

$$\begin{aligned} \frac{d\mathbf{x}^*}{dt} &= \nabla_{\mathbf{p}} H(\mathbf{x}^*, \mathbf{p}^*, \mathbf{u}^*), \\ \frac{d\mathbf{p}^*}{dt} &= -\nabla_{\mathbf{x}} H(\mathbf{x}^*, \mathbf{p}^*, \mathbf{u}^*), \end{aligned}$$

donde

$$H(\mathbf{x}^*, \mathbf{p}^*, \mathbf{u}^*) = \max_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} H(\mathbf{x}^*, \mathbf{p}^*, \mathbf{u}) \quad (0 \leq t \leq T). \quad (1.12)$$

Además, a lo largo de la trayectoria óptima, se cumple:

$$H(\mathbf{x}^*, \mathbf{p}^*, \mathbf{u}^*) = cte$$

y la condición terminal

$$\mathbf{p}^*(T) = -\nabla F(\mathbf{x}^*(T)). \quad (1.13)$$

Como  $H$  no depende de  $\mathbf{x}_0$ , entonces  $\frac{d\mathbf{p}_0^*}{dt} = 0$ . Nuestra convención será tomar  $\mathbf{p}_0 = -1$ , si se selecciona  $\mathbf{p}_0 = 1$ , la condición (1.12) requeriría tomar el mínimo de  $H$  en vez del máximo.

### 1.3. Modelos Matemáticos en epidemiología

El modelo SIR, Susceptible-Infecioso-Recuperado y sus variantes ha sido utilizado para explicar e informar a los responsables de las políticas públicas, epidemiólogos y expertos en la salud, sobre los patrones responsables en la trasmisión de una enfermedad, con el fin de identificar, cuantificar, evaluar e implementar políticas de intervención para reducir el efecto de los brotes pandémicos [20]. Por ser la influenza una enfermedad infecciosa su estudio está basado en este tipo de modelos; así en lo sigue se desarrolla un revisión de estos.

### 1.3.1. Modelo epidemiológico básico

La descripción se obtuvo de [20]. El modelo matemático SIR proporciona la población total que será infectada y por cuánto tiempo. La formulación se inicia dividiendo a la población en tres subclases:

- $S(t)$ : Denota el número de individuos susceptibles de contraer la enfermedad al tiempo  $t$ .
- $I(t)$ : corresponde al número de individuos capaces de transmitir la enfermedad; es decir, individuos infecciosos.
- $R(t)$ : Indica el número de individuos que han perdido la posibilidad de ser infectados; ya sea por haber sido convenientemente aislados del resto, por haber sido inmunizados o por haber fallecido a consecuencia de la enfermedad.

Desde el punto de vista epidemiológico los factores por los que un individuo entra al último compartimento son diversos, sin embargo desde el punto de vista matemático son equivalentes dado que estos no contribuyen a la posterior transmisión de la enfermedad.

El modelo está regido por los siguientes supuestos:

- La población contiene un número inicial de infectados denotados por  $I_0$
- En el transcurso de la epidemia la tasa neta de crecimiento es cero. Esta suposición implica la relación  $\dot{S} + \dot{I} + \dot{R} = 0$ , luego el tamaño de la población es constante es decir  $S + R + I = N$ , esta hipótesis es razonable por que el tiempo de duración de la epidemia es corto.
- La población se considera cerrada es decir, no se toma en cuenta las inmigraciones y emigraciones de la población.
- La transmisión de la enfermedad se supone regida por la ley de acción de masas entre infectados y susceptibles, siendo la tasa de nuevas infecciones proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles e infectados. Esta suposición es reflejada en los términos matemáticos  $-\beta S(t)I(t)$  y  $\beta S(t)I(t)$  en las ecuaciones  $S(t)$  e  $I(t)$

respectivamente, donde  $\beta S(t)I(t)$  es el número de miembros que pasa a la clase afectada por unidad de tiempo; es decir, lo que los matemáticos llaman incidencia.

- También se puede suponer que la transmisión de la enfermedad está regida, por lo que se llama “incidencia común” entre infectados y susceptibles, donde la tasa de nuevas infecciones es proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles y la proporción infectada de la población esta suposición se ve reflejada en términos  $-\beta S \frac{I(t)}{N(t)}$  y  $\beta S \frac{I(t)}{N(t)}$  en las ecuaciones  $S(t)$  e  $I(t)$  respectivamente, donde  $\beta S \frac{I(t)}{N(t)}$  es el número de miembros que pasa de la clase susceptible a infectada por unidad de tiempo.
- El periodo de latencia es lo suficientemente pequeño por lo cual se considera despreciable.
- La tasa de remoción de individuos infectados es constante e igual a  $\alpha$ ; es decir una fracción  $\alpha$  de miembros infectados pasa a la clase de removidos por unidad de tiempo.

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= -\beta SI & S(0) &= S_0 \\
 \dot{I} &= \beta SI - \alpha I & I(0) &= I_0 \\
 \dot{R} &= \alpha I & R(0) &= R_0
 \end{aligned}
 \tag{1.14}$$

Para determinar un brote epidémico se debe desarrollar el siguiente análisis:

- Si  $\dot{I} > 0$  en el tiempo  $t_0$ , entonces,  $\dot{I}(0) = (\beta S_0 - \alpha)I_0 > 0$ , y por las condiciones iniciales se sabe que  $I_0 > 0$ , así  $\dot{I}(0) > 0$  si,  $S_0 > \frac{\alpha}{\beta}$ , de lo cual se obtiene que si

$$\frac{\beta S_0}{\alpha} > 1$$

entonces habrá un brote epidémico

- $\dot{I} < 0$  en el tiempo  $t_0$ , entonces,  $\dot{I}(0) = (\beta S_0 - \alpha)I_0 < 0$ , y por las condiciones iniciales se sabe que  $I_0 > 0$ , así  $\dot{I}(0) < 0$  si,  $S_0 < \frac{\alpha}{\beta}$ , luego si

$$\frac{\beta S_0}{\alpha} < 1$$

no habrá un brote epidémico

Se denota al cociente  $\frac{\beta S_0}{\alpha} = R_0$  y es llamado número reproductivo básico de la infección, luego

- Si  $R_0 < 1$ , la infección se extingue
- si  $R_0 > 1$ , hay una epidemia

**Nota 3.** *El número reproductivo básico o tasa reproductiva básica de la infección ( $R_0$ ), es el número promedio de infecciones secundarias producidas por un individuo durante su período infeccioso en una población totalmente susceptible [23].*

### 1.3.2. Modelo Epidemiológico SEIR

El documento [39] muestra los principales aspectos para construir modelos que reproduzcan las dinámicas del virus AH1N1/09 en la población Venezolana; El modelo que se presenta a continuación fue la base para llevar a cabo la investigación en la localidad. El sistema es una modificación del modelo SIR y asume una nueva clase compartimental llamada  $E(t)$ , ya que en muchas enfermedades los individuos susceptibles no pasan directamente a la clase infecciosa; por lo que existe una etapa latente o de exposición a la enfermedad donde las personas están infectadas, pero los síntomas no son aun visibles y no hay transmisión de la enfermedad; el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales modela este hecho.

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu - \beta S \frac{I}{N} - rS \\
 \dot{E} &= \beta S \frac{I}{N} - \kappa E - rE \\
 \dot{I} &= \kappa E - \alpha I - rI \\
 \dot{R} &= \alpha I - rR
 \end{aligned} \tag{1.15}$$

Las principales suposiciones básicas del modelo clásico epidemiológico SEIR son:

- La tasa de mortalidad se denota por  $r$  y se asume igual en todas las clases; se desprecia la tasa de mortalidad debido al virus AH1N1.
- La tasa de natalidad se denota como  $\mu$ .

- El contagio es proporcional al producto de la población de susceptibles por la proporción infectada de la población. Esta suposición es llamada generalmente ley de la acción de masas.
- Todos los individuos son igualmente susceptibles.
- La población es lo suficientemente grande como para garantizar una descripción determinista.
- La población esta homogéneamente mezclada, es decir, cada individuo tiene la misma probabilidad de entrar en contacto con cualquier otro.
- Los individuos que se infectan entran primero en un periodo de latencia donde no muestran síntomas y tampoco contagian el virus.
- Los valores  $\kappa$  y  $\alpha$  son el tiempo medio que permanece un individuo en las clases  $E$  e  $I$ , respectivamente.

Donde los nacimientos y muertes pueden o no ser ignorados esto depende de las condiciones del modelador. En este caso, el tamaño de la población es constante.

$$N = S + E + I + R$$

### 1.3.3. Modelo de referencia

El Modelo Básico de Influenza se lo obtuvo de ([12], Cáp. 6, sec. 2 ), para el cual se considera: Como las epidemias de influenza aparecen y desaparecen durante temporadas de varios meses, no se tiene en cuenta aspectos demográficos como los nacimientos y las muertes naturales. Se toma como punto de partida el modelo SEIR, con

$$N = S + E + I + R$$

al cual se le añade los siguientes aspectos de influenza:

- Existe un período de incubación entre la infección y la aparición de los síntomas.

- Una parte de las personas infectadas no desarrollan síntomas, pero pasan por un periodo asintomático, durante el cual tienen algo de infectividad y cambian al comportamiento removido.

Para el modelo la población es dividida en las siguientes clases epidemiológicas:  $S(t)$  (susceptible),  $L(t)$  (latente),  $I(t)$  (infeccioso),  $A(t)$  (asintomático), y  $R(t)$  (removido); bajo los siguientes supuestos:

- Existe una cantidad de infecciosos iniciales  $I_0$ , en una población constante de tamaño  $N$ .
- El número de contactos en unidad de tiempo por individuo es un múltiplo constante  $\beta$  de la población total de tamaño  $N$ .
- Los individuos latentes  $L$  no son infecciosos.
- Un número de individuos latentes  $\rho$ , pasa a la clase de infectados a una tasa  $\kappa$ , mientras que el resto va directamente a la clase infecciosa asintomática  $A$  con la misma tasa  $\kappa$ .
- No hay muertes por enfermedad. Los infecciosos  $I$  se recuperan y dejan el compartimento infeccioso a una tasa  $\alpha$ , y van a la clase de removidos  $R$ .
- Los asintomáticos tienen infectividad reducida por un factor  $\delta$  y van a la clase de removidos a una tasa  $\eta$

Las ecuaciones diferenciales que describen el modelo se determina en base a las suposiciones anteriores

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= -S\beta(I + \delta A) & (1.16) \\
 \dot{L} &= S\beta(I + \delta A) - \kappa L \\
 \dot{I} &= \rho\kappa L + \alpha I \\
 \dot{A} &= \kappa L(1 - \rho) - \eta A \\
 \dot{R} &= \alpha I + \eta A
 \end{aligned}$$

Las variables del modelo (1.17) siempre van a tomar valores positivos para  $0 \leq t < \infty$ ; además como  $N = S + L + I + A + R$  es constante puede ser eliminada de modelo y en ocasiones es conveniente usar este hecho para eliminar la variable  $R$ .

# Capítulo 2

## Estado del Arte de la Influenza

La influenza o también llamada gripe es causada por un virus que pertenece a la familia Orthomyxoviridae, está formado por dos proteínas de superficie, denominadas Hemaglutinina (HA) y Neuraminidasa (NA), que favorecen la variación antigénica del virus. La enfermedad puede causar episodios leves hasta graves, cualquier persona es susceptible al contagio, se incluyen las personas sanas y corren mayor riesgo las que padecen complicaciones graves (como asma, diabetes o enfermedades del corazón), las embarazadas y los niños. La enfermedad perdura durante una o dos semanas en la mayoría de personas, pero en los grupos de riesgo puede permanecer más tiempo. Hay epidemias de influenza que se presentan por temporadas en algunos países y varían cada año, pero en las regiones tropicales circulan permanentemente, alcanzando los puntos máximos en temporadas de lluvias y frío; en el hemisferio norte se presenta durante los meses de noviembre a marzo y en el hemisferio sur en abril y septiembre. El periodo de incubación del virus es de 18 a 72 horas [24, 26].

### 2.1. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son fiebre, mialgias, dolor de garganta, rinitis y cefalea; sin embargo pueden ocurrir cuadros clínicos sin fiebre, infección asintomática, dependiendo del grado de inmunidad existente frente a la cepa del virus [10, 24]. La enfermedad debe ser verificada mediante pruebas de laboratorio; no obstante es difícil diagnosticarla teniendo en cuenta los signos y síntomas clínicos, ya que existen otras enfermedades causadas por otros

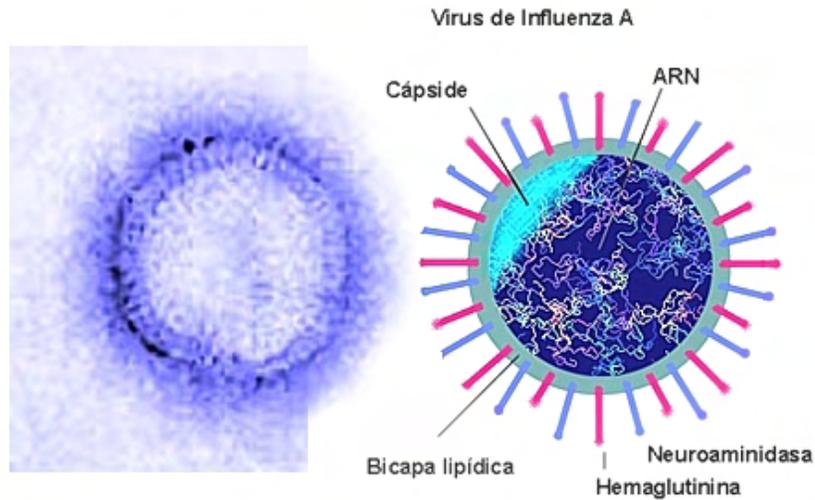


Figura 2.1: Fotografía electrónica y estructura del virus de Influenza tipo A [34].

agentes infecciosos que generan la misma sintomatología [5, 10, 24].

## 2.2. Modo de Trasmisión

La mayoría de los expertos considera que el virus de la influenza se extiende principalmente a través de las gotitas que se producen al toser, estornudar o hablar. Siendo algo poco frecuente, una persona también puede llegar a contraer influenza si toca una superficie o un objeto contaminado y después se lo llevan a la boca o nariz. Los adultos que contienen la enfermedad pueden infectar un día antes de manifestar los síntomas, y hasta 5 a 7 días después de la enfermedad [25, 26].

## 2.3. Tipos de influenza

Hay tres tipos de influenza: estacional, pandémica y zoonótica.

Los virus de la **influenza estacional** circulan y causan enfermedades en los seres humanos todos los años, puede causar enfermedad leve a grave e incluso la muerte, sobre todo en las mujeres embarazadas, adultos mayores, inmunodeficientes y con condiciones médicas

crónicas. El virus evoluciona de forma continua, esto significa que las personas pueden infectarse varias veces a lo largo de su vida. Se clasifica en virus de tipo A, B, y C [6, 5].

- El tipo A se dividen en subtipos de acuerdo con la variedad y combinaciones de la hemaglutinina HA y neuraminidasa NA. La HA posee 16 tipos de variaciones proteicas (H1-H16), mientras que la NA posee 9 (N1-N9). Infectan una variedad de especies, incluyendo humanos, cerdos, caballos y varias aves [10, 25]. En la actualidad, el subtipo A(H1N1)pandémico y A(H3N2) corresponden a subtipos del virus de la influenza estacional y prevalecen frecuentemente en los humanos[27].
- Los virus de tipo B muy pocas veces causan epidemias, aunque también produce cambios antigénicos, encontramos dos linajes conocidos como Yamagata y Victoria [27].
- El tipo C causa infecciones leves y se asocia con casos esporádicos y brotes localizados de menor importancia. Como la influenza C tiene menor carga que la A y B, no se incluye en la elaboración vacunas[6, 25].

Los virus de **influenza pandémica** pueden surgir en cualquier momento y causar grandes brotes fuera de la temporada normal de influenza. Como no existe inmunidad, la proporción de personas propensas a la infección puede ser bastante grande [6].

La **influenza Zoonótica** afecta a los humanos y se origina en los animales [6].

## 2.4. Patogenia

Las proteínas más importantes que conforman el virus son los antígenos de superficie, las proteínas de matriz y la nucleoproteína. Los primeros aluden a HA y NA, y los segundos a la proteína de membrana M2 cuya cara interna se reviste de la matriz M1 [5, 28]. La NA es encargada de destruir los carbohidratos que se encuentran en el moco del epitelio respiratorio permitiendo la adhesión viral con las células, y participa en la liberación de virus recién producidos; la HA por su parte sirve como medio de articulación entre el receptor

(contiene ácido siálico en la superficie del hospedero) y la célula. M1 ayuda en el ensamblaje del virus, y la M2 actúa formando un canal de protones en la membrana, estimulado la envoltura y eliminación del virus. Por último, la nucleoproteína NP colabora a la proteína ARN polimerasa en el proceso de codificación [5, 24, 25, 28].

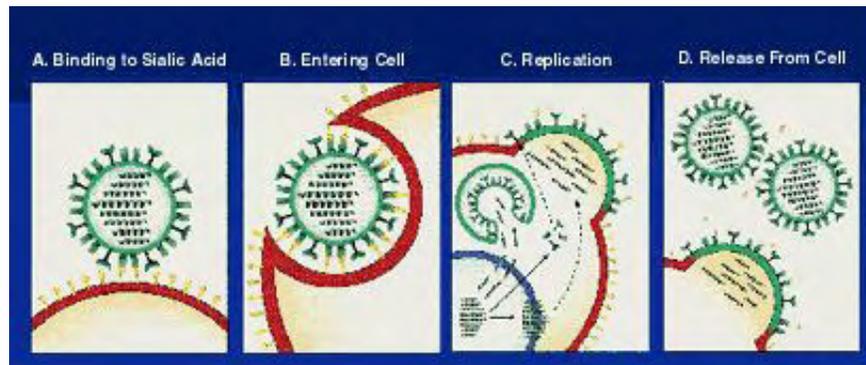


Figura 2.2: Mecanismo de infección del virus de influenza a las células [33].

El virus penetra a la célula mediante endocitosis, uniéndose a los receptores de ácido siálico (AS) de la superficie celular por medio de la hemaglutinina, de esta forma es envuelto por la membrana y llevado dentro de una vesícula. A través de M2 se libera el RNA viral al citoplasma, el cual posteriormente entra al núcleo para comenzar la replicación y transcripción. Los nuevos virus se unen a los receptores de AS por la HA y NA para ser liberados de la célula infectada. Las partículas virales formadas brotan de la célula por gemación quedando envueltas por una bicapa lipídica procedente de la célula infectada y conteniendo las glicoproteínas virales de la superficie, tras salir al exterior celular los virus buscan otras células a las cuales infectar y La célula infectada morirá [5].

## 2.5. Método preventivo

La vacuna constituye el método más eficaz para prevenir la influenza y está constituida de virus inactivados. Se produce cada año y contiene las tres cepas de virus más recientes que hayan circulado en el mundo (los subtipo A(H3N2), A(H1N1) y uno de tipo B) [24]. Disminuye las complicaciones y defunciones causando mayor protección en los adultos sanos

que en los ancianos [26].

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomiendan la vacunación anual para:

- Embarazadas en cualquier etapa.
- Niños de 6 meses a 5 años de edad.
- Adultos mayores (a partir de los 65 años de edad).
- Personas con padecimientos crónicos.

## 2.6. Aspectos histórico

- La primera pandemia reconocida tiene sus orígenes en Asia (1580), luego se extendió a Europa, África y el continente Americano, es conocida como Influenza planetaria [29].
- La pandemia que ha causado mayores casos de mortalidad en el mundo es llamada gripe española producida por del virus H1N1 (1918 – 1919), generó aproximadamente 40 a 50 millones de defunciones [12].
- La gripe asiática de (1957 – 1958) inducida por el virus AH2N2, provocó 2 millones de muertos [29].
- Un millón de fallecimientos se le atribuye al brote de gripe aviar observado en Hong Kong durante (1968 – 1969), que emergió por el virus H3N2 [12].
- En 1997 el virus de influenza Aviar H5N1 se desarrolla en Hong Kong, y adquirió la capacidad de trasmitirse a los seres humanos; en el 2003 fue identificado en Corea del Sur; posteriormente se difundió a Asia, Medio Oriente, Europa y África. El 50 % de las personas que la padecieron murieron [29].
- Otros virus tienen sus orígenes en China H9N2, Holanda H7N7 y Canadá H7N3, fueron causados por aves y afectaron a los humanos, los casos más fatales se registraron en Holanda [29].

- En abril de 2009 surge la pandemia originada por la cepa H1N1 que emergió por la reasociación genética de virus influenza A de humanos, cerdos y aves, presentó una mortalidad baja y resultó no ser tan grave como se creía. Desde su detección inicial, el virus gripal H1N1 pandémico se ha propagado rápidamente en todo el mundo y ha causado, como mínimo, 15.000 víctimas mortales, entre las que se encuentran, principalmente, jóvenes y personas de edad madura [12].

## 2.7. Epidemiología

### 2.7.1. Mundial

Actualmente la incidencia anual de influenza a nivel mundial estimada por la OMS es del 5 %–10 % en los niños y de 20 %–30 % en los adultos. Para el 2008 se estimó que de los casos de infección aguda en vías respiratorias bajas (IARB), 20 millones se asocian a influenza, de los cuales 1–2 millones corresponden a casos graves, registrándose 28.000 – 111.500 muertes [9].

Los Centros y laboratorios nacionales de influenza examinan periódicamente muestras por enfermedades respiratorias, la tabla que se presenta a continuación es un registro dado por éstos, e indica el porcentaje de influenza de un periodo anual a nivel mundial.

Año	No. Países	No. Muestras	Positivas	Tipo.A	Tipo.B	AHIN1	H3N2
2014	—	9.535	23.421	94,5 %	5,5 %	1,7 %	98,3 %
2015	76	35.732	4.387	89 %	11 %	93,3 %	6,7 %
2016	74	124.657	25.263	95,9 %	4.1 %	1,3 %	98,7 %
2017	85	56.528	3.496	73,4 %	26,6 %	15,1 %	84,9 %

Tabla1: Número de casos positivos por influenza de un periodo anual a nivel mundial [8, 7].

Como se puede apreciar en la tabla la influenza estacional es la predominante, y el subtipo con mayor carga es el tipo A, donde la mayor incidencia la proporcionan los subtipos A(H1N1) y A(H3N2). En la tabla se muestran únicamente los porcentajes para estos virus, dado que

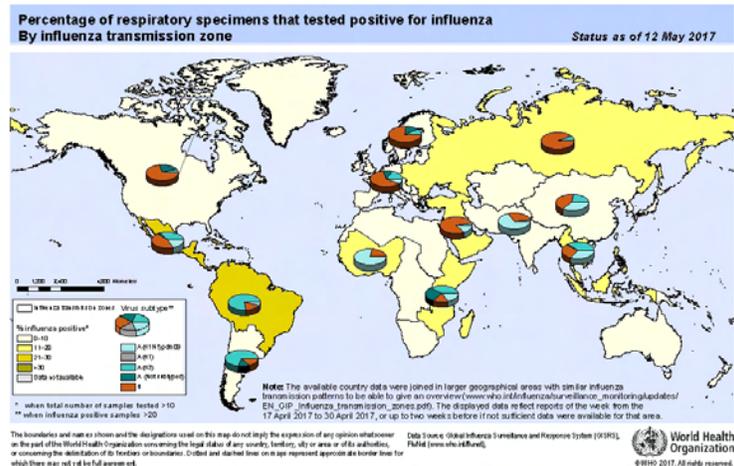


Figura 2.3: Porcentaje de muestras positivas de influenza durante la semana 17 al 30 de abril de 2017 [7].

son los mayores causantes de las actuales temporadas de influenza; cabe resaltar que existen algunos subtipos de influenza A que no son variantes de estos, y como causan brotes mínimos no existe una designación específica para referirnos a ellos [8].

Estudios muestran que la influenza estacional posee un grado muy elevado de trasmisión; en los climas templados el número de muertes anuales a nivel mundial por esta epidemia se encuentra entre 250.000 y 500.000 [12]. Sin embargo en muchos países, se desconoce la magnitud de morbilidad en humanos y animales, dado que éstos centran su atención en enfermedades con mayores amenazas y la dejan en un segundo plano [12, 32].

La figura (2.3) da una visión general de las zonas de la circulación de los virus de influenza.

## 2.7.2. Nacional: Colombia

En Colombia, para abril de 1.994 se registró la primera epidemia de influenza humana A/Beijing/32/92 (H3N2) en Ambalema (Tolima), con una morbilidad muy alta, que pasó de un promedio normal de 7 a 10 consultas semanales por problemas respiratorios, a 200 por semana [32]. En este país los niños de 5 a 9 años presentan las tasas más altas de infección, sin

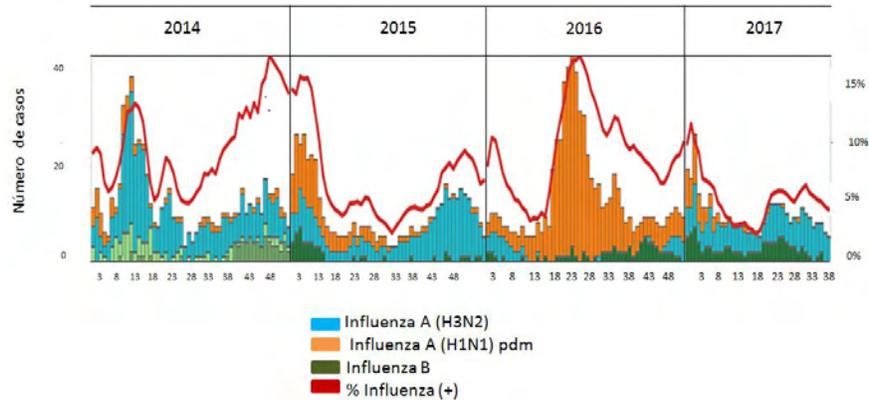


Figura 2.4: Distribución del virus de influenza en Colombia entre 2014 y 2017 [26].

embargo la mayor morbilidad y mortalidad también ocurre frecuentemente en los menores de 2 años, los mayores de 65 y personas con enfermedades de alto riesgo [32].

La literatura en epidemiología de influenza, a nivel nacional ha aumentado notoriamente desde el 2014, los boletines epidemiológicos emitidos desde ese año por la dirección de vigilancia y análisis de riesgo en la salud pública, notificados al instituto nacional de salud, han estimado el número de casos de influenza por semana; los subtipos que han perdurado en la población con más frecuencia son A(H1N1)pdm09, A(H3N2) e Influenza B, la información se evidencia en la figura (2.4) de distribución anual [35, 36].

A partir de figura (2.4) se observa que:

- El virus presentado con mayor frecuencia durante los años 2014, 2015 y 2017 en Colombia es el A(H3N2).
- Los casos de influenza A(H1N1) han dado mayor impacto en el 2016, donde los casos reportados por influenza A(H3N2) fueron muy mínimos.
- El porcentaje de muestras positivas de influenza es menor del 20 %, el mayor porcentaje corresponde a otros virus respiratorios (Virus Sincitial Respiratorio, Parainfluenza, Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus, Rinovirus, y otros ), ya que todos los casos de influenza no son registrados por la propiedad autolimitada del virus y los registro que

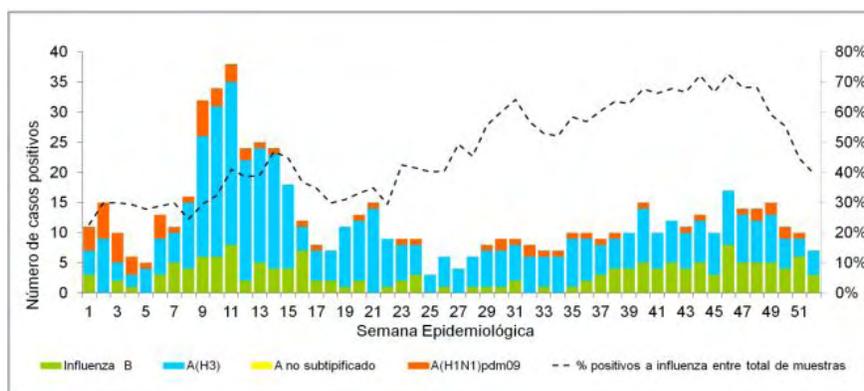


Figura 2.5: Distribución de virus influenza, Colombia a Semana Epidemiológica 52 de 2014 [35].

se hacen, en su mayoría son para aquellos que padecen cuadros clínicos severos. Para el año 2014 observe la figura (2.5).

- La influenza B por su parte esta circulando en todos los años, pero el número de casos reportados es bajo.

### 2.7.3. Municipio: San Juan de Pasto

El municipio de Pasto se encuentra al pie del volcán Galeras, la precipitación y la nubosidad son bastante altas, la temperatura promedio anual es de 13,3 grados centígrados, su humedad está entre 60 % a 88 %, en promedio tiene 211 días lluviosos al año [37]. Los cambios drásticos de clima hacen que aumente notoriamente los casos de influenza y aparezcan en cualquier temporada del año; como esta epidemia es autolimitada varios individuos que la adquieren no visitan al médico, a menos que las complicaciones sean muy graves, en este sentido no se puede contar con una literatura detallada sobre el número de casos que se producen por los brotes anualmente, pero si se podría al menos dar una aproximación, sin embargo en este municipio no se ha hecho este tipo de estudios.

Debido a esta situación se solicitó una base de datos al Instituto Departamental de Salud de Nariño, Oficina de Epidemiología, quien proporcionó los registros para el primer periodo de 2016; en ésta se encontraron anotadas 531 muestras de enfermedades con los mismos

cuadros clínicos de influenza para pacientes de distintos municipios del departamento de Nariño. Las pruebas de laboratorio usadas para este fin fueron inmunofluorescencia directa (IFI) y Reacción de cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR), de las cuales solo 33 casos fueron positivas, y en su mayoría corresponde a los subtipos de influenza A ( AH1N1 y H3N2 estacional), reportándose 31 casos, y 2 para la influenza tipo B. Se mira que el número de muestras positivas en comparación con el total de muestras analizadas es bajo, esto complementa el hecho de que la mayor parte de padecimientos de influenza no se reportan, como se mencionó.

En este periodo Pasto presentó 17 pruebas positivas, siendo el municipio que mayores casos registró, a pesar de esta información no se pudo determinar las tasa de infección y recuperación por la enfermedad, ya que los datos fueron insuficientes; pero al menos permitió rectificar que los virus de influenza circulantes son los del tipo A. Por otro lado el personal de salud del instituto manifestó que el virus que ha proporcionado los mayores casos hasta el momento es el tipo en mención, aunque no existe un documento que soporte lo dicho.

La medida de control preventiva más utilizada en esta ciudad es la vacuna estacional recomendada por la OMS para el hemisferio sur, y es distribuida en las siguientes subpoblaciones:

- Gestantes a partir de la semana 14.
- Población adulta de 60 años en adelante.
- Niños de 3 meses a 26 meses constituyen el grupo prioritario y se aplican tres dosis de vacunas; la primera a los seis meses , la segunda a los 7, y una tercera entre los 12 y 23 meses si el paciente tiene primovacuna (dosis de 6 y 7 meses); Si no la tiene se suministran 2 dosis en intervalos de 4 semanas [61].

En Colombia particularmente en Pasto las campañas de vacunación se llevan a cabo desde el mes de marzo y se prolongan aproximadamente entre uno y dos meses.

Lo anteriormente dicho lleva a concluir que los virus A(H1N1), A(H3N2) ( incluyen sus variantes) y algunos virus de tipo A que no se han subtipificado (no son recombinación de las dos cepas en mención) son los que causan mayor morbilidad en los humanos, los dos primeros son más prevalentes a nivel mundial, particularmente en Colombia y en el centro de estudio el Municipio de San Juan de Pasto. Como siempre encontraremos circulando estos virus, en esta investigación me limitaré a su estudio , y como existen algunos virus de influenza A que no se han subtipificado por causar cuadros clínicos leves, se utilizará a lo largo del texto el término influenza A para aludir a todos ellos.

# Capítulo 3

## Antecedentes del Modelado Matemático

### 3.1. Primeros Modelos

La modelación matemática es la herramienta que le permite a la epidemiología pronosticar posibles brotes de enfermedades emergentes y reemergentes, desde el siglo XVIII grandes personajes han trabajado fuertemente para formar los cimientos de lo que hoy en día llamamos modelación matemática, el interés de estudio surge como respuesta a las graves amenazas causadas por epidemias y pandemias [23, 20]. A continuación se nombran algunos personajes vinculados a esta labor.

En el siglo XVIII se encuentra D'Alembert, quien se interesó por la construcción de modelos matemáticos para comprender la interacción de agentes infecciosos. En su orden esta Bernoulli, personaje que dedicó parte de su tiempo al modelado matemático de la malaria, este trabajo le dio reconocimiento por ser el primer artículo publicado en este campo (1766) [3, 38].

Otros personajes destacados son W.H. Hamer y Ronald Ross; el primero estudio la propagación del sarampión (1906), y propone que la tasa a la que se propaga una enfermedad es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de individuos infecciosos, lo que hoy en día se conoce como el principio de acción de masas, y el segundo se enfoca en investigaciones para el control de la malaria mediante un modelo de ecuaciones diferenciales

[23, 41].

A finales del primer cuarto del siglo XX se encuentran los precursores que dan origen a la epidemiología matemática moderna, W.O. Kermack y A.G. McKendrick, son los primeros en asumir que la población total de estudio puede dividirse en tres clases compartimentales (susceptibles, infecciosos y recuperados ); se consideran los pioneros de los modelos matemáticos en epidemiología, por la construcción del modelo base SIR; hoy en día encontramos cantidad de variantes de éste, las más conocidas son los modelos SEIR, SEAIR, SIS, SI entre otros, cabe mencionar también que la introducción del teorema umbral se la debemos a estos personajes[20, 41] .

## **3.2. Antecedentes del Modelado Matemático con influenza**

Como se mencionó en los preliminares biológicos y algo de historia, varias pandemias y epidemias de influenza han surgido en la historia del ser humano, causando impacto en el campo social, económico y de la salud. Para hacer frente al problema, el estudio de la influenza ha sido abordada mediante diferentes herramientas matemáticas, como las ecuaciones diferenciales ordinarias y parciales, la teoría de control óptimo, modelos estadísticos, entre otros. Así en lo que sigue de este apartado se discute algunos aspectos del modelado de la influenza y se centra el interés en investigaciones de teoría la control óptimo adjuntas a la vacuna.

la OMS en 1999 advirtió la llegada de una gripe pandémica para lo cual sugirió preparar contramedidas; sin embargo esta no llamo la atención solo hasta la aparición del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en (2002 – 2003), para el cual se reportaron un gran número de casos. El SARS despertó interés por la modelación matemática en influenza y sus medidas de intervención para reducir las consecuencias de la enfermedad [9, 11].

Varios estudios se han desarrollado entorno a la dinámica de la influenza haciendo uso del modelado matemático [1, 3, 9, 11, 12, 13, 20, 23, 31, 39, 40, 41]. Por un lado se encuentran los modelos cuyo objeto de estudio es el comportamiento epidemiológico de la enfermedad en los humanos, cerdos, aves residentes y migratorias [2, 40, 42, 43, 44]; y por el otro están aquellos que tratan de pronosticar las medidas de control que se deben poner en marcha. Entre las medidas de control que se han estudiado están el tratamiento, la vacunación y el distanciamiento social [45, 46, 47, 20].

En cuanto a las investigaciones con ecuaciones diferenciales y la teoría de control óptimo asociada a la variable vacuna, se consideran 4 categorías dependiendo del problema de control que se busca solucionar. A continuación se presenta cada categoría y algunas de las publicaciones que se considera hacen parte de éstas.

- **Categoría 1:** Modelos que buscan una estrategia óptima de vacunación con una población de estudio [9, 48]. Se pronostica la mejor estrategia de asignación de vacunas, de tal forma que se reduzca al mínimo la cantidad de personas infectadas, susceptible o los costos de la intervención; adicionalmente se estudian aspectos como la cobertura limitada, la administración máxima diaria, los retardos en la vacunación, entre otros.
- **Categoría 2:** Modelos que buscan mejorar la eficacia de la vacuna [49]. Este tipo de modelos buscan seleccionar de forma óptima las cepas de virus de influenza para hacer parte de la composición de la vacuna y lograr mayor eficacia.
- **Categoría 3:** Modelos con estructura de edades y grupos de alto riesgo, que tienen como objetivo distribuir de forma óptima la asignación de vacunas [9, 11, 50, 51, 53, 54, 55, 56]. Estos modelos corresponden a variaciones del modelo SEIR, algunos de ellos están acoplados a estructura de edades, grupos de riesgo para la gripe estacional y para variaciones de las cepas de gripe A. Por ejemplo se estudia la dinámica de la enfermedad para aquellos individuos que padecen de enfermedades crónicas, afasia, inmunodeficiencia, personas mayores de 6 meses a dos años, mayores de 65 años, mujeres embarazadas de 4 meses y niños de edad escolar. Se genera este tipo de modelos por que dependiendo de la edad y el padecimiento de ciertas enfermedades las

personas tienen diferentes capacidades de supervivencia, distintas tasas de infección y mortalidad.

- **Categoría 4:** Modelos que incluyen vacunación, tratamiento y distanciamiento social [23, 45, 46, 47, 55]. Estos modelos involucran las tres estrategias control: vacunación, tratamiento antiviral, y el distanciamiento social como el cierre de escuelas, los estudios son hechos a poblaciones tanto individuales como con estructura de edad y de riesgo. El problema de control que se formula tiene como propósito maximizar los recuperados, reducir el número de infectados, susceptibles, los costos asociados en aplicación de controles, entre otros.

# Capítulo 4

## Formulación del Modelo

En esta sección se formula un modelo matemático a través de un sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de tipo SEIAR que describe la dinámica de la propagación de la influenza A en Pasto, considerando la población total variable. Debido a la complejidad del modelo se utiliza la teoría para sistemas asintóticamente autónomos sugerida por Brauer y Castillo en ([12], Cáp. 2, sec. 1 ). Por medio de esta teoría se reduce el sistema SEIAR una dimensión obteniendo un sistema SEIA. En este caso el comportamiento a largo plazo de las soluciones del modelo SEIAR es similar al comportamiento de las soluciones del modelo SEIA.

### 4.1. Modelo Base

El sistema no lineal de ecuaciones diferenciales ordinarias que describe la dinámica de la transmisión de la influenza formulado en ([12], Cáp. 6, sec. 2 ) constituye la base de este trabajo, en el sentido de que el modelo que se formula en este capítulo es una modificación del modelo mencionado anteriormente. Dicha modificación se realiza con el propósito de incorporar la pérdida de inmunidad de los individuos recuperados después de la enfermedad.

Según la estructura del sistema (1.17), los individuos recuperados no vuelven hacer susceptibles, la hipótesis anterior se debe a que se simula la propagación de la enfermedad por temporadas y se considera la circulación de un tipo de virus, desde este punto de vista el

periodo de duración de la epidemia se asume como corto, lo que permite considerar el total de la población constante. No obstante se sabe que en los países tropicales la presencia de este agente patógeno perdura todos los meses del año, por lo cual es razonable suponer que para estas poblaciones el individuo queda inmune al subtipo de influenza que ha padecido, y no a sus variantes; a partir de este enfoque el modelo que se presenta posteriormente considera esta situación. Por último (1.17) se rige por la ley de acción de masas entre infectados y susceptibles, donde la tasa de nuevas infecciones es proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles e infectados.

## 4.2. Nuevo Modelo

Como se recalcó en el capítulo (2), aunque no se tiene un documento que soporte que los virus prevalentes en San Juan de Pasto son los de tipo A, se supone que las epidemias por influenza en esta región se deben a éstos.

El nuevo sistema formulado a diferencia de (1.17) modela el comportamiento epidemiológico de la influenza A sin importar cuál de los virus genere la infección, ya que como se cometó hay cantidad de variantes inmersas que no se cuantifican ni se tipifican; esto permite considerar que la población no es inmune a la enfermedad, pues mientras el individuo guarda protección a cierta cepa, no lo hará para las nuevas variantes que existen y pueden surgir (los individuos recuperados vuelven a ser susceptibles).

Por otro lado en el mismo capítulo (2) se comentó que la posterior propagación de la enfermedad depende de la ubicación geográfica y por consiguiente del clima, bajo esta perspectiva los cambios bruscos de temperatura y los días de lluvia permiten caracterizar a Pasto como un clima frío, en este sentido la trasmisión es más efectiva y el virus prevalece en todas las temporadas del año. De este plantamiento se establece que las epidemias de influenza van a circular siempre en el municipio de Pasto, por lo cual se supone que hay nacimientos, muertes naturales y población total variable. Además considerar la población variable lleva a pensar que la tasa de personas infectadas en el instante  $t$  depende del tamaño

de la población en ese mismo instante, así se asume que el sistema está regido por la ley de incidencia común.

En el modelo la población total en el tiempo  $t$ ,  $N(t)$ , se divide en los siguientes compartimentos: Susceptibles  $S(t)$ , Expuesto  $E(t)$ , Asintomático  $A(t)$ , Infeccioso  $I(t)$  y Recuperado  $R(t)$ ; es decir

$$N = S + E + I + A + R \quad (4.1)$$

Bajo los siguientes supuestos

- Existe una cantidad de infecciosos iniciales, en una población variable de tamaño  $N$  en el instante  $t$ , denotados por  $I_0$ .
- Existe una tasa de natalidad denota por  $\mu$ .
- Existe una tasa de mortalidad la cual se denota por  $r$ , y se asume igual en todas las clases.
- Existe una tasa de contacto o de transmisión denotada por  $\beta$ .
- La transmisión de la influenza se supone regida por la ley de incidencia común entre infectados y susceptibles  $S$ ; siendo la tasa de nuevas infecciones proporcional al número total de contactos que haya entre los individuos susceptibles  $S$  y la tasa de infectados de la población<sup>1</sup>
- Los individuos Expuestos  $E$  no son infecciosos. Se asume que un individuo es expuesto desde el momento que tiene contacto con la persona infectada hasta que la infección se vuelva contagiosa.
- Una proporción de los individuos expuestos denotada por  $(1 - p)$  pasa a la clase asintomática (los individuos no desarrollan síntomas) a una tasa  $\kappa$ , mientras que la otra proporción  $p$  pasa a la clase infecciosa con la misma tasa.

---

<sup>1</sup>El término infectado alude a todo individuo capaz de transmitir la enfermedad, e infeccioso aquel que produce síntomas.

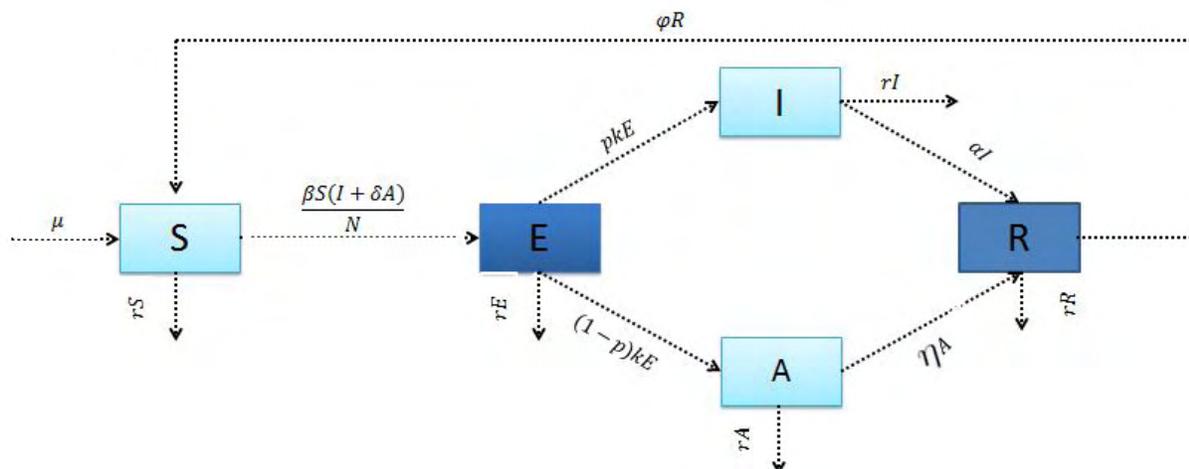


Figura 4.1: Diagrama compartimental de la influenza A

- En el periodo asintomático los individuos tienen una infectividad reducida, denotada por  $\delta$  y se recuperan a una tasa  $\eta$ .
- Los infecciosos  $I$  se recuperan dejando este compartimento a una tasa  $\alpha$ .
- No hay muertes por enfermedad.
- Los recuperados pierden inmunidad a la enfermedad, y pasan a la clase de susceptible a una tasa  $\varphi$

Se obtiene el siguiente P.V.I

$$\begin{aligned}
 \dot{S} &= \mu - \beta S \frac{\Lambda}{N} - rS + \varphi R \\
 \dot{E} &= \beta S \frac{\Lambda}{N} - (\kappa + r)E \\
 \dot{I} &= p\kappa E - (\alpha + r)I \\
 \dot{A} &= (1 - p)\kappa E - (\eta + r)A \\
 \dot{R} &= \alpha I + \eta A - (r + \varphi)R
 \end{aligned} \tag{4.2}$$

Con  $\Lambda = I + \delta A$ ,  $0 \leq \delta \leq 1$  y condiciones iniciales

$$S(0) = S_0, E(0) = E_0, I(0) = I_0, A(0) = A_0, R(0) = R_0$$

Para determinar si la población es constante o variable, se encuentra la derivada de la población  $N$  respecto a  $t$

$$\dot{S} + \dot{E} + \dot{I} + \dot{A} + \dot{R} = \mu - r(S + E + I + A + R) \quad (4.3)$$

Esto indica que la población es variable, y es equivalentemente a

$$\dot{N} = \mu - rN \quad (4.4)$$

Esta ecuación diferencial es de primer grado y se puede solucionar por métodos analíticos. Transponiendo términos de la ecuación diferencial (4.4) se obtiene

$$\dot{N} + rN = \mu \quad (4.5)$$

Multiplicando por  $e^{rt}$  en ambos lados de la igualdad

$$e^{rt} (\dot{N} + rN) = e^{rt} \mu \quad \rightarrow \quad \frac{d}{dt} (e^{rt} N) = e^{rt} \mu \quad (4.6)$$

Integrando se tiene

$$\int_0^t \frac{d}{dt} (e^{rt} N) dt = \int_0^t e^{rt} \mu dt \quad \rightarrow \quad e^{rt} N - N(0) = \frac{\mu}{r} (e^{rt} - 1) \quad (4.7)$$

Despejando  $N$  de (4.7) y sustituyendo la condición  $N(0) = N_0$  se encuentra la solución de la ecuación diferencial (4.4)

$$N = \left( N_0 - \frac{\mu}{r} \right) e^{-rt} + \frac{\mu}{r} \quad (4.8)$$

Donde

$$N_0 = S_0 + E_0 + I_0 + A_0 + R_0$$

Se deduce el comportamiento de la población  $N(t)$  a medida que pasa el tiempo.

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N = \lim_{t \rightarrow \infty} \left\{ \left( N_0 - \frac{\mu}{r} \right) e^{-rt} + \frac{\mu}{r} \right\} \quad (4.9)$$

$$\lim_{t \rightarrow \infty} N = \frac{\mu}{r} \quad (4.10)$$

Sea  $K = \frac{\mu}{r}$ , entonces  $K$  es una solución de equilibrio de (4.4); además por (4.10)  $\lim_{t \rightarrow \infty} N(t) = K$ , en consecuencia  $K$  es localmente asintóticamente estable y el sistema

(4.2) es un sistema asintóticamente autónomo. Este hecho permite aplicar la teoría sugerida en [12], la cual establece que si el tamaño total de la población  $N$  tiene un límite constante  $K$  ( el tamaño máximo de la población) en un tiempo muy largo, entonces el modelo original es equivalente al sistema donde  $N$  es reemplazado por éste límite. Luego es posible suponer que la población en estudio es constante durante el desarrollo de la dinámica de influenza A y es igual a  $K$ , por medio de esto se puede despejar la clase  $R$  para obtener la siguiente relación.

$$R = K - S - E - A - I \quad (4.11)$$

Si sustituimos (4.11) en (4.2) se encuentra el sistema límite que está dado por:

$$\begin{aligned} \dot{S} &= \mu - \beta S \frac{A}{K} - rS + \varphi [K - S - E - A - I] \\ \dot{E} &= \beta S \frac{A}{K} - (\kappa + r)E \\ \dot{I} &= p\kappa E - (\alpha + r)I \\ \dot{A} &= (1 - p)\kappa E - (\eta + r)A \end{aligned} \quad (4.12)$$

Con condiciones iniciales

$$S(0) = S_0, \quad E(0) = E_0, \quad I(0) = I_0, \quad A(0) = A_0$$

El conjunto de interés biológico a considerar es  $S > 0, E > 0, I > 0, A > 0$  con  $N \leq \frac{\mu}{r}$

# Capítulo 5

## Soluciones de Equilibrio

En esta sección se presenta los estados de equilibrio y se determina bajo qué condiciones se produce una epidemia, para ello se define el número básico de reproducción para (4.12)

Para obtener las soluciones de equilibrio se iguala a cero el sistema (4.12), y se obtiene el siguiente sistema de ecuaciones algebraicas.

$$\begin{aligned}\mu - \beta S \frac{\Lambda}{K} - rS + \varphi [K - S - E - A - I] &= 0 \\ \beta S \frac{\Lambda}{K} - (\kappa + r)E &= 0 \\ p\kappa E - (\alpha + r)I &= 0 \\ (1 - p)\kappa E - (\eta + r)A &= 0\end{aligned}\tag{5.1}$$

### 5.1. Equilibrio libre de Infección

A partir del sistema (5.1) se encuentra la clase  $E$ ,  $I$  y  $A$  en términos de la clase  $S$ <sup>1</sup>.

$$E = \frac{K(\alpha + r)(\eta + r)[\mu + \varphi K - (\varphi + r)S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r)(\eta + r) + \kappa \mathbf{r}]}\tag{5.2}$$

$$I = \frac{p\kappa K(\eta + r)[\mu + \varphi K - (\varphi + r)S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r)(\eta + r) + \kappa \mathbf{r}]}\tag{5.3}$$

---

<sup>1</sup>Ver desarrollo de los cálculos Anexo A pág 69

$$A = \kappa K \frac{(1-p)(\alpha+r)[\mu + \varphi K - (\varphi+r)S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha+r)(\eta+r) + \kappa r]} \quad (5.4)$$

Reemplazando  $S_0 = \frac{\mu}{r}$  en (5.2), (5.3) y (5.4) se obtiene :<sup>2</sup>

$$E_0 = 0$$

$$I_0 = 0$$

$$A_0 = 0$$

Lo anterior garantiza la existencia y unicidad de  $E_0 = (\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0)$  como punto de equilibrio libre de infección del sistema (4.12).

## 5.2. Equilibrio Endémico

Para determinar la existencia del equilibrio endémico para sistema (5.1), se establece bajo qué condiciones tienen sentido biológico las poblaciones infectada, asintomática y expuesta ( $E > 0$ ,  $A > 0$ , e  $I > 0$ ). Obsérvese que la solución endémica del sistema está dada por: <sup>3</sup>.

$$S = \frac{\mu + \varphi K}{R_0(\varphi + r)} \quad (5.5)$$

$$E = \frac{Kq(\eta+r)(\alpha+r)(\varphi+r)[R_0-1]}{\beta \kappa m [q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p \kappa(\eta+r) + \varphi \kappa(1-p)(\alpha+r)]} \quad (5.6)$$

$$I = \frac{pqK(\eta+r)(\varphi+r)[R_0-1]}{\beta m [q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p \kappa(\eta+r) + \varphi \kappa(1-p)(\alpha+r)]} \quad (5.7)$$

$$A = \frac{qK(1-p)(\alpha+r)(\varphi+r)[R_0-1]}{\beta m [q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p \kappa(\eta+r) + \varphi \kappa(1-p)(\alpha+r)]} \quad (5.8)$$

Donde

$$R_0 = \frac{\beta \kappa m (\mu + \varphi K)}{Kq(\varphi + r)} \quad (5.9)$$

---

<sup>2</sup>Ver desarrollo de los cálculos Anexo B pág 70

<sup>3</sup>Ver desarrollo de los cálculos Anexo C pág 71

con

$$q = (k + r)(n + r)(\alpha + r)$$
$$m = p(\eta + r) + \delta(1 - p)(\alpha + r)$$

$R_0$  corresponde al número básico de reproducción. Obsérvese que si  $R_0 = 1$  y sustituyendo  $K = \frac{\mu}{r}$  se obtiene el punto libre de infección.

Luego si  $R_0 > 1$  entonces existe un único equilibrio endémico  $E_1 = (S^*, E^*, I^*, A^*)$ . Los resultados se resumen en la siguiente proposición.

**Proposición 1.** Siempre existe un equilibrio libre de infección  $E_0 = (\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0)$ . Si  $R_0 > 1$  además de  $E_0$  existe un equilibrio endémico  $E_1 = (S^*, E^*, I^*, A^*)$ .

# Capítulo 6

## Estabilidad

En esta sección se analiza la estabilidad local de  $E_0$ , para tal fin se hace uso del Teorema de Hartman-Grobman, la ley de signos de Descartes y el criterio de Routh-Hurwitz.

La matriz Jacobiana del sistema (4.12), corresponde a:

$$J(S, E, I, A) = \begin{pmatrix} -\left(\frac{\beta(I+\delta A)}{K} + \varphi + r\right) & -\varphi & -\left(\frac{\beta S}{K} + \varphi\right) & -\left(\frac{\beta\delta S}{K} + \varphi\right) \\ \frac{\beta(I+\delta A)}{K} & -(\kappa + r) & \frac{\beta S}{K} & \frac{\beta\delta S}{K} \\ 0 & p\kappa & -(\alpha + r) & 0 \\ 0 & (1-p)\kappa & 0 & -(\eta + r) \end{pmatrix}$$

### 6.1. Equilibrio trivial

Evalutando  $E_0 = \left(\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0\right)$  en la matriz da como resultado<sup>1</sup>:

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -(\varphi + r) & -\varphi & -(\varphi + \beta) & -(\varphi + \delta\beta) \\ 0 & -(\kappa + r) & \beta & \beta\delta \\ 0 & p\kappa & -(\alpha + r) & 0 \\ 0 & (1-p)\kappa & 0 & -(\eta + r) \end{pmatrix}$$

---

<sup>1</sup>Ver desarrollo de los cálculos Anexo D pág 74

y se conoce como linealización del sistema (4.12) alrededor del punto de equilibrio  $E_0$ . Al calcular el  $\det(\lambda I - J(E_0))$ , se obtiene uno de los valores propios de  $J(E_0)$  que esta dado por:

$$\lambda = -(\varphi + r) \quad (6.1)$$

Además la solución de este determinante  $\det(\lambda I - J(E_0))$  proporciona el siguiente polinomio característico

$$g(\lambda) = (\lambda + \kappa + r)(\lambda + \alpha + r)(\lambda + \eta + r) - \beta\kappa[p(\lambda + \eta + r) + (1 - p)\delta(\lambda + \alpha + r)] \quad (6.2)$$

y satisface las siguientes propiedades

$$\begin{aligned} \lim_{\lambda \rightarrow \infty} g(\lambda) &= \infty \\ \lim_{\lambda \rightarrow -\infty} g(\lambda) &= -\infty \\ g(0) &= q(1 - R_0) \\ g(-(\eta + r)) &= -\beta\kappa(1 - p)\delta(\alpha - \eta) \\ g(-(\alpha + r)) &= -\beta\kappa p(\eta - \alpha). \end{aligned} \quad (6.3)$$

Por otro lado, el polinomio  $g(\lambda)$  definido en (6.2) se reescribe como

$$g(\lambda) = \lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_1\lambda + a_0, \quad (6.4)$$

donde

$$\begin{aligned} a_2 &= \kappa + \eta + \alpha + 3r \\ a_1 &= (\kappa + r)(\eta + \alpha + 2r) + (\eta + r)(\alpha + r) - \beta\kappa[p + \delta(1 - p)] \\ a_0 &= q(1 - \mathcal{R}_0) \end{aligned}$$

Dado que  $a_2 > 0$  y  $a_0 > 0$  si y solo si  $\mathcal{R}_0 < 1$ . Aplicando criterio de Descartes se concluye que si  $\mathcal{R}_0 < 1$  entonces se tienen las siguientes opciones para la existencia de las raíces de  $g(\lambda)$ :

1. El polinomio tiene cero o dos raíces reales positivas

$a_3$	$a_2$	$a_1$	$a_0$
+	+	+	+
+	+	-	+

2. El polinomio tiene una o tres raíces reales negativas.

$a_3$	$a_2$	$a_1$	$a_0$
-	+	+	+
-	+	-	+

Por otro lado, a partir de (6.3) se verifica que si  $\eta = \alpha$ , entonces  $\lambda_1 = -(\eta+r)$  y  $\lambda_2 = -(\alpha+r)$  son dos raíces negativas. Por consiguiente el polinomio  $g(\lambda)$  tiene tres raíces negativas.

Por otro lado, si  $\eta \neq \alpha$  entonces  $g(-(\eta+r))$  y  $g(-(\alpha+r))$  tienen signos opuestos lo cual implica la existencia de dos raíces reales negativas, el resultado anterior se resume en la siguiente proposición.

**Proposición 2.** Si  $\mathcal{R}_0 < 1$ , entonces el equilibrio libre de infección  $E_0$  es localmente asintóticamente estable.

Una demostración alternativa para mostrar la estabilidad del equilibrio libre de infección se obtiene cuando el equilibrio endémico se reduce al equilibrio trivial haciendo  $\kappa = 0$ , para ello se considera<sup>2</sup>:

$$I\lambda - J(E_1) = \begin{pmatrix} \lambda + \frac{\beta(I+\delta A)}{K} + (\varphi + r) & \varphi & \frac{\beta S}{K} + \varphi & \frac{\beta\delta S}{K} + \varphi \\ \frac{-\beta(I+\delta A)}{K} & \lambda + (\kappa + r) & \frac{-\beta S}{K} & \frac{-\beta\delta S}{K} \\ 0 & -p\kappa & \lambda + (\alpha + r) & 0 \\ 0 & -(1-p)\kappa & 0 & \lambda + (\eta + r) \end{pmatrix}$$

A partir de (8.3.2) se verifica que para  $\kappa = 0$  los valores propios de  $J(E_1)$  son  $\lambda_1 = -(\alpha+r)$ ,  $\lambda_2 = -(\eta+r)$  y las raíces de la siguiente ecuación cuadrática.

$$\lambda^2 + \left( \frac{\beta(I+\delta A)}{K} + \phi + k + 2r \right) \lambda + \left\{ \frac{\beta(I+\delta A)}{K} (k + \varphi + r) + (\varphi + r)(k + r) \right\} = 0 \quad (6.5)$$

La estabilidad del PVI está relacionada con el signo de la parte real de los valores propios de la ecuación característica del sistema (4.12) para esto se hace uso del criterio de Routh-

<sup>2</sup>Ver desarrollo de los cálculos Anexo E pág 76

Hurwitz el cual establece que la parte real de los valores propios de un polinomio característico de grado 2 son menores que cero , si  $a_1 > 0$  y  $a_2 > 0$ .

Dado que los coeficientes de (6.5) son positivos, entonces a partir de este criterio se concluye que sus raíces tienen parte real negativa, en consecuencia  $E_1$  es localmente asintóticamente estable.

Para  $\kappa \neq 0$  se obtiene el equilibrio endémico y el comportamiento de las soluciones de (4.12) se verifica mediante simulaciones numéricas.

# Capítulo 7

## Diseño de una estrategia óptima de vacunación

La vacunación es considerada un método eficaz en el control de enfermedades contagiosas, el diseño de campañas de vacunación antes de su implementación permite, minimizar la cantidad de enfermos a causa del virus, las visitas al médico, las ausencias en el lugar de trabajo y optimizar los recursos de la mejor manera [9, 14]. Lo anterior motiva a la búsqueda de una estrategia de vacunación para controlar la incidencia de la influenza A en Pasto, haciendo uso del modelado matemático con control óptimo.

los virus A(H1N1) y A(H3N2) son los subtipos de influenza A que producen mayores epidemias estacionales en los seres humanos, por tal motivo los encargados de la salud pública los han considerado como componentes claves en la elaboración de las vacunas ( También se incluye una cepa de tipo B). Luego teóricamente todo individuo vacunado guarda inmunidad a estas cepas y ha sus mutaciones leves.

El proceso de vacunación es un método preventivo, en consecuencia solo aplica para individuos susceptibles a contraer el virus. De esta forma el sistema de control que se propone a continuación establece:

1. **Sistema de ecuaciones de estado:** Si la vacuna tiene efectividad en el individuo,

este se dirige a la clase de recuperación; es claro que el individuo no puede volver hacer susceptible a las cepas A(H1N1) y A(H3N2), debido a la composición de la vacuna. Partiendo de esta consideración y las mencionados en el modelo definido en (4.2), se obtiene el sistema  $\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u})$  definido por:

$$\dot{S} = \mu - \beta S \frac{\Lambda}{N} - rS + \varphi R - \gamma u S \quad (7.1)$$

$$\dot{E} = \beta S \frac{\Lambda}{N} - (\kappa + r)E$$

$$\dot{A} = p\kappa E - (\alpha + r)I$$

$$\dot{I} = (1 - p)\kappa E - (\eta + r)A$$

$$\dot{R} = \alpha I + \eta A - (r + \varphi)R + \gamma u S$$

con  $\Lambda = I + \delta A$

Como en Pasto la vacuna es aplicada únicamente a gestantes a partir de la semana 14, población adulta mayor a 60 años y niños de 3 meses a 26, se asume que  $u$  representa la velocidad con que estos individuos han sido vacunados en el tiempo  $t$ , y  $\gamma$  la efectividad de la vacuna.

Bajo el supuesto de que la vacunación se realiza en el período de tiempo  $[0, T]$ . Relativo al sistema (7.1), las condiciones de frontera estan dadas por:

$$\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}^0, \quad (7.2)$$

$$\mathbf{x}(t_1) = \mathbf{x}^1 \quad (7.3)$$

Es importante resaltar que  $\mathbf{x}(t_1)$  es libre, mientras que  $\mathbf{x}(0)$  y  $T = t_1$  son dados.

2. **Función costo:** Debido a que el virus de influenza muta se sabe que tarde o temprano una nueva variante surge, por lo cual se deben tomar contramedidas antes de que el brote cause graves complicaciones, en este sentido lo ideal sería vacunar a toda a toda la población con el objeto de minimizar el número de infecciosos (en términos matemáticos sería aplicar el control  $u = 1$ , en el período  $[0, T]$ ). Pero lamentablemente vacunar tiene un precio económico, por lo que se debe buscar una estrategia de vacunar y distribuir

los recursos de la menor manera [58]. En este sentido el problema que se plantea aquí trata de reducir al mínimo las personas infecciosas a través de la vacunación de tal manera que los costos por aplicación de vacunas también sean mínimos, en este sentido se está buscando la estrategia que menor individuos implique vacunar. Resumiendo el problema de control que se plantea aquí pretende minimizar

- El número de individuos Infecciosos.
- Los costos generados por la compra de las vacunas y el personal requerido para el suministro de la dosis a cada paciente.

En lenguaje matemático esto se expresa de la siguiente manera:

$$J[u] = \int_0^T [w_1 I + w_2 u^2] dt \quad (7.4)$$

$w_1$  corresponde al peso relativo de los Infecciosos,  $w_2$  es el peso relativo al control  $u$ ,  $w_1 I$  indica la incidencia que tiene el control  $u$  sobre los infecciosos y  $w_2 u^2$  se implementa para medir los costos por compra y aplicación de vacunas [58]. El objetivo es minimizar  $J(u)$ , esto significa encontrar una manera de vacunar a la población, expresada por la función  $u$  definida en el intervalo de tiempo  $[0, T]$ , de modo que se reduzca al mínimo el número de personas infecciosas [58].

Si  $\mathbf{u}^*$  es la función óptima buscada debe satisfacer

$$J[\mathbf{u}^*] = \min_{\mathbf{u} \in \mathcal{U}} J[\mathbf{u}]. \quad (7.5)$$

Luego el control óptimo queda definido de la siguiente manera.

$$\begin{aligned} \dot{\mathbf{x}}(t) &= \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}) \\ \mathbf{x}(0) &= \mathbf{x}^0 \\ \mathbf{x}(t_1) &= \mathbf{x}^1 \\ J[\mathbf{u}] &= \int_0^T [w_1 S + w_2 \mathbf{u}^2] dt \end{aligned} \quad (7.6)$$

El funcional (7.4) es una modificación de las funciones de costo dadas en las investigaciones [59] y [31] para una enfermedad epidémica, la primera tiene como objetivo minimizar los

susceptibles, infectados, recuperados y cantidad de individuos vacunados (término cuadrático del funcional) en un modelo SIRS, y la segunda minimizar el número de muertos y el monto de dinero que se tiene que gastar por la compra de vacunas (término cuadrático del funcional). De esta forma para establecer el funcional anteriormente mencionado se considera de [59] la expresión  $w_1 I$  y el término cuadrático de [31].

## 7.1. Existencia del control óptimo

**Proposición 3.** Para el problema de control óptimo definido por (7.7) existe el par admisible  $(\mathbf{x}^*(0), \mathbf{u}^*)$  tal que

$$J(\mathbf{x}^*(0), \mathbf{u}^*) = \min\{J(\mathbf{x}^0, \mathbf{u}) : \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}^0 \text{ es una condición inicial y } \mathbf{u} \text{ es un control}\},$$

ver [62] para una demostración.

## 7.2. Deducción del control óptimo

Las condiciones necesarias que debe cumplir el control óptimo provienen del principio del máximo de Pontriagyn, el cual permite convertir el sistema y el funcional en un problema donde se debe minimizar el Hamiltoniano  $H$  con respecto a  $u$ .

El Hamiltoniano obtenido a partir de las ecuaciones de estado y el funcional de costo esta dado por<sup>1</sup>:

$$\begin{aligned} H(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}) = & w_1 I + w_2 u^2 + p_1 \left[ \mu - \beta S \frac{(I + \delta A)}{N} - rS + \varphi R - \gamma u S \right] \\ & + p_2 \left[ \beta S \frac{(I + \delta A)}{N} - (\kappa + r)E \right] + p_3 [p\kappa E - (\alpha + r)I] \\ & + p_4 [(1 - p)\kappa E - (\eta + r)A] + p_5 [\alpha I + \eta A - (\varphi + r)R + \gamma u S], \end{aligned} \tag{7.7}$$

---

<sup>1</sup>Ver desarrollo de los cálculos Anexo F pág 77

donde  $\mathbf{p} = (p_1, p_2, p_3, p_4, p_5)$  es el vector de variables adjuntas, el cual satisface

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = -\frac{dH}{dx_i} \quad (7.8)$$

o equivalentemente

$$\begin{aligned} \frac{dp_1}{dt} &= \frac{\beta(I + \delta A)}{N} \left(1 - \frac{S}{N}\right) (p_1 - p_2) + \gamma u(p_1 - p_5) + rp_1 \\ \frac{dp_2}{dt} &= \frac{\beta S(I + \delta A)}{N^2} (p_2 - p_1) + (\kappa + r)p_2 - p\kappa p_3 - (1 - p)\kappa p_4 \\ \frac{dp_3}{dt} &= -w_1 + \frac{\beta S}{N} \left(1 - \frac{I + \delta A}{N}\right) (p_1 - p_2) + (\alpha + r)p_3 - \alpha p_5 \\ \frac{dp_4}{dt} &= \frac{\beta S}{N} \left(\delta - \frac{I + \delta A}{N}\right) (p_1 - p_2) + (\eta + r)p_4 - \eta p_5 \\ \frac{dp_5}{dt} &= \frac{\beta S(I + \delta A)}{N^2} (p_2 - p_1) + (\varphi + r)p_5 - \phi p_1. \end{aligned} \quad (7.9)$$

Las condiciones de transversabilidad están dadas por

$$\mathbf{p}_i(T) = \mathbf{0}, \quad i = 1, \dots, 5.$$

Además, a partir de las condiciones de optimabilidad ( $\frac{\partial H}{\partial u} = 0$ ) se obtiene el control óptimo dado por <sup>2</sup>:

$$u^* = \frac{\gamma(p_1 - p_5)S}{2w_2}.$$

---

<sup>2</sup>Ver desarrollo de los cálculos Anexo G pág 81

# Capítulo 8

## Resultados

En esta sección se presentan los resultados numéricos y gráficos que ilustran el comportamiento de la población, para ello es necesario establecer el valor numérico de los parámetros; al especificar los parámetros del modelo la tasa de nacimientos y la tasa de mortalidad de Pasto para el año 2011 y 2010 respectivamente, se la obtuvo del Dane [60]. La eficacia de la vacuna fue proporcionada por el programa ampliado de inmunizaciones de Pasto, la información esta plasmada en [61]. Para los demás parámetros se emplearon valores similares a reportados en [55]. La tabla siguiente proporciona un resumen de las definiciones y valor de cada parámetro.

Parámetro	Descripción	Valor
$\mu$	Tasa de nacimiento	11,6
$d$	Tasa de mortalidad	0,0041
$\beta$	Tasa de contacto	0,3
$\kappa$	Tasa de transmisión para los expuestos	0,5
$p$	Proporción de individuos que desarrollan síntomas	0,8
$\alpha$	Tasa de recuperación de los infecciosos	0,3
$\eta$	Tasa de recuperación de los asintomáticos	0,4
$\delta$	Tasa de infección reducida de los asintomáticos	0,01
$\varphi$	Tasa con que un individuo recuperado pasa a susceptible	0,8
$\gamma$	Efectividad de la vacuna	0,75

## 8.1. Extinción de la enfermedad

Las simulaciones que se presentan a continuación fueron elaboradas con la función `ode45` del software matemático Matlab. Aquí el número reproductivo básico  $R_0$  representa el número de infecciones secundarias que surgen por una persona infectada, cuando es introducida a la población susceptible. Si  $R_0 < 1$  la enfermedad se extingue, y si  $R_0 > 1$  la enfermedad se propaga.

Para determinar la estabilidad del equilibrio libre de infección se considera algunos parámetros de la tabla anterior, y se varía las condiciones iniciales. Se observa que sin importar el valor que tomen las condiciones, siempre que  $R_0 < 1$ , las soluciones tienden al punto de equilibrio  $E_0 = (2.829, 0, 0, 0)$ , para ilustrar esta situación se presentan dos gráficas; para la primera se asume los parámetros de la tabla, y para la segunda se varía las tasas de recuperación para los infecciosos y asintomáticos, siendo  $\eta = 0,5$  y  $\alpha = 0,4$ .

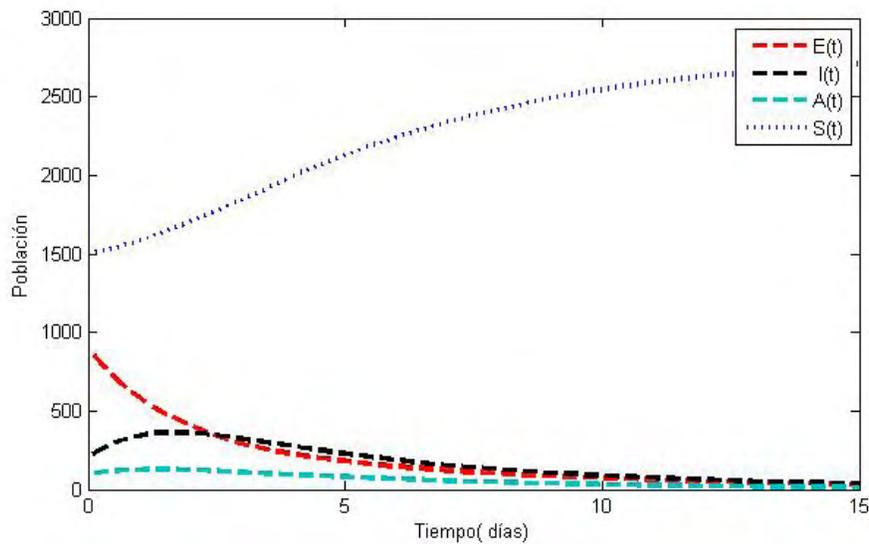


Figura 8.1: Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 1.500$ ,  $E(0) = 900$ ,  $I(0) = 200$ ,  $A(0) = 200$ , con  $t = 15$  días y  $R_0 = 0,8269763$ .

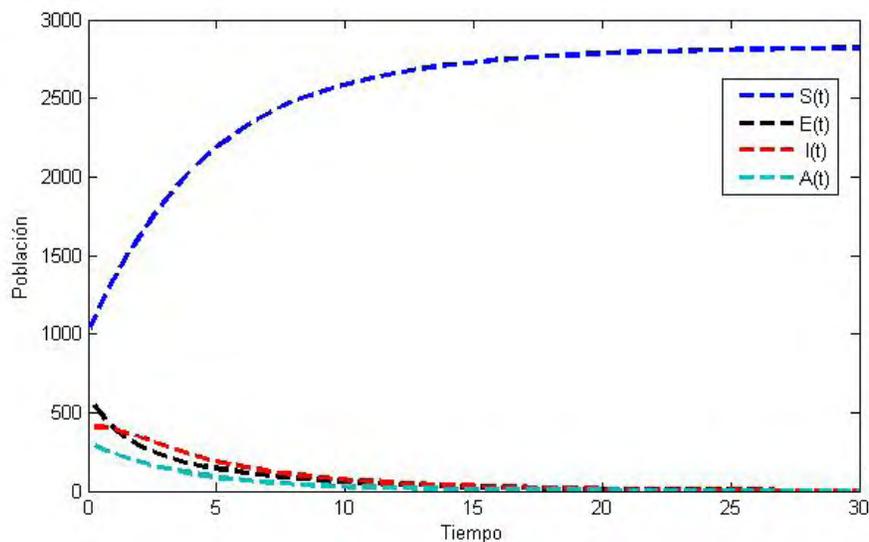


Figura 8.2: Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 1.000$ ,  $E(0) = 600$ ,  $I(0) = 400$ ,  $A(0) = 300$ , con  $t = 30$  días y  $R_0 = 0,6363043$ .

Las gráficas indican que en cualquier tiempo  $t$  si  $R_0 < 1$ , la llegada de un infeccioso no promueve la propagación de la enfermedad, por lo cual los expuestos, infecciosos y asintomáticos se extinguen y los susceptibles tiende al valor límite de la población.

## 8.2. Brote epidémico

Para mostrar la estabilidad asintótica del equilibrio endémico, se realizó varias simulaciones considerando diferentes condiciones iniciales de tal forma que las soluciones no se salgan del conjunto de interés biológico, para ello se asume que el número máximo que puede llegar a tomar la población en estudio es  $K = 2.829$  personas que se distribuyen en cuatro poblaciones ( $s(t), E(t), I(t), A(t)$ ); además se calculó el número reproductivo básico con el objeto de garantizar la presencia de brote a causa de la enfermedad.

De acuerdo a lo observado se establece que sin importar la tasa de infección de los asintomáticos e infecciosos las soluciones se aproximan a un punto endémico en cualquier tiempo que se suponga para el brote. Si la condición inicial para las personas susceptibles es relativamente alta en comparación con los demás grupos, el número de individuos infecciosos

crece exponencialmente, contrariamente al de los susceptibles; por otro lado si la diferencia de individuos por clase no es muy significativa, las soluciones presentan perturbaciones, no obstante logran estabilizarse al cabo de un tiempo. Lo anterior permite afirmar que sin importar el estado inicial del sistema en un brote de influenza A las soluciones se estabilizan al transcurrir el tiempo. Las gráficas que se presentan a continuación ilustran esta situación.

Para la figura(8.3) se tomaron los siguientes parámetros:  $\mu = 11.6$ ,  $\beta = 0.8$ ,  $\alpha = 0.244$ ,  $\varphi = 0.8$ ,  $d = 0.0041$ ,  $\kappa = 0.526$ ,  $p = 0.8$ ,  $\eta = 0.244$  y  $\delta = 1$ , algunos de los datos se usaron para hallar las soluciones que se indican en la figura(8.4) con  $\delta = 0.2$  y  $\beta = 0.6$ . Las condiciones iniciales para estas últimas se toman a igual al anterior escenario.

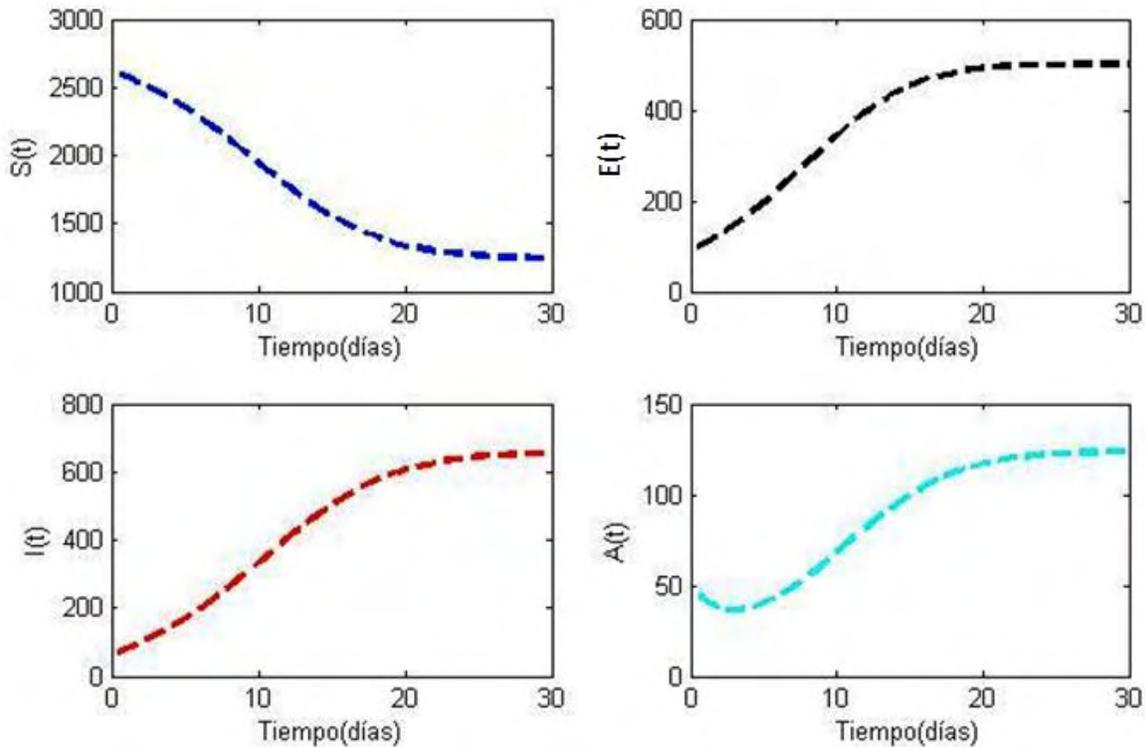


Figura 8.3: Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 2629$ ,  $E(0) = 90$ ,  $I(0) = 60$ ,  $A(0) = 50$ , con  $t = 30$  días y  $R_0 = 3,1995666$ .

Las gráficas ilustran el comportamiento de la población cuando hay incidencia de la influenza A en un periodo 30 días. Obsérvese que las personas susceptibles decrecen para este periodo por la presencia de la infección, pero se mantiene un número de susceptibles superior a 1000,

que en comparación con las otras clases es alto por la pérdida de inmunidad. Note que el virus es capaz de producir un gran número de infecciosos, asintomáticos y expuestos, situación que se evidencia por el crecimiento de los grupos en mención.

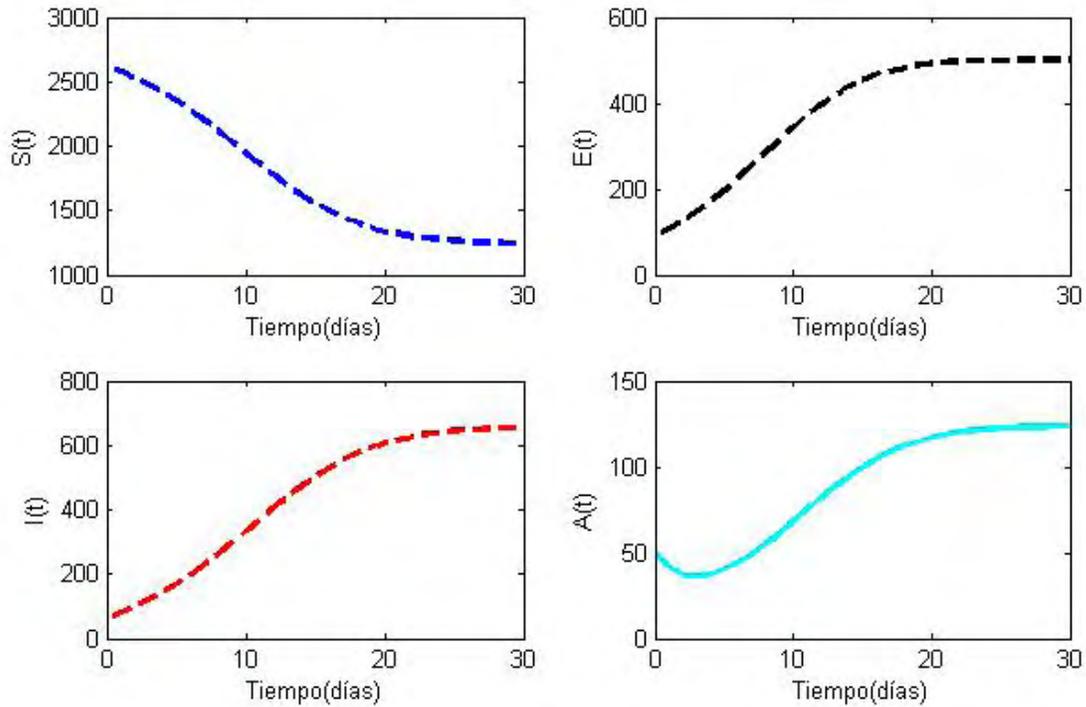


Figura 8.4: Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 2629$ ,  $E(0) = 90$ ,  $I(0) = 60$ ,  $A(0) = 50$ , con  $t = 30$  días y  $R_0 = 2,015727$ .

Las figuras (8.5) y (8.6) se elaboran con los parámetros de (8.4) en un lapso de tiempo diferente, en ambos casos se indican perturbaciones que posteriormente logran estabilizarse.

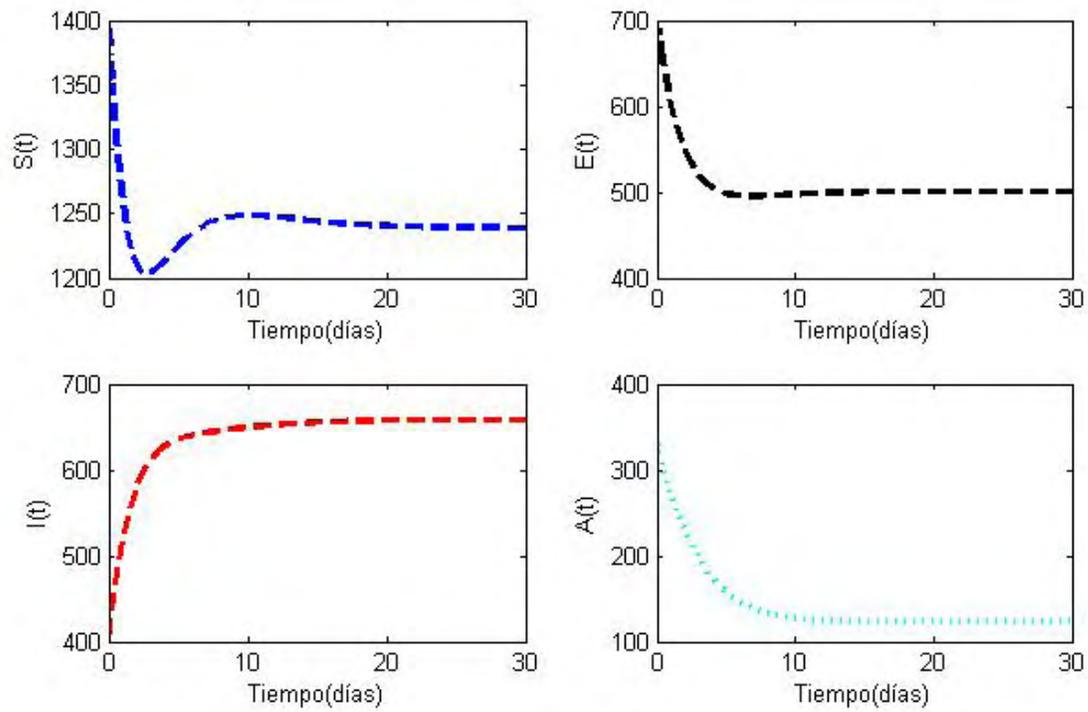


Figura 8.5: Poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 1400$ ,  $E(0) = 700$ ,  $I(0) = 400$ ,  $A(0) = 329$ , con  $t = 30$  días y  $R_0 = 2,015727$ .

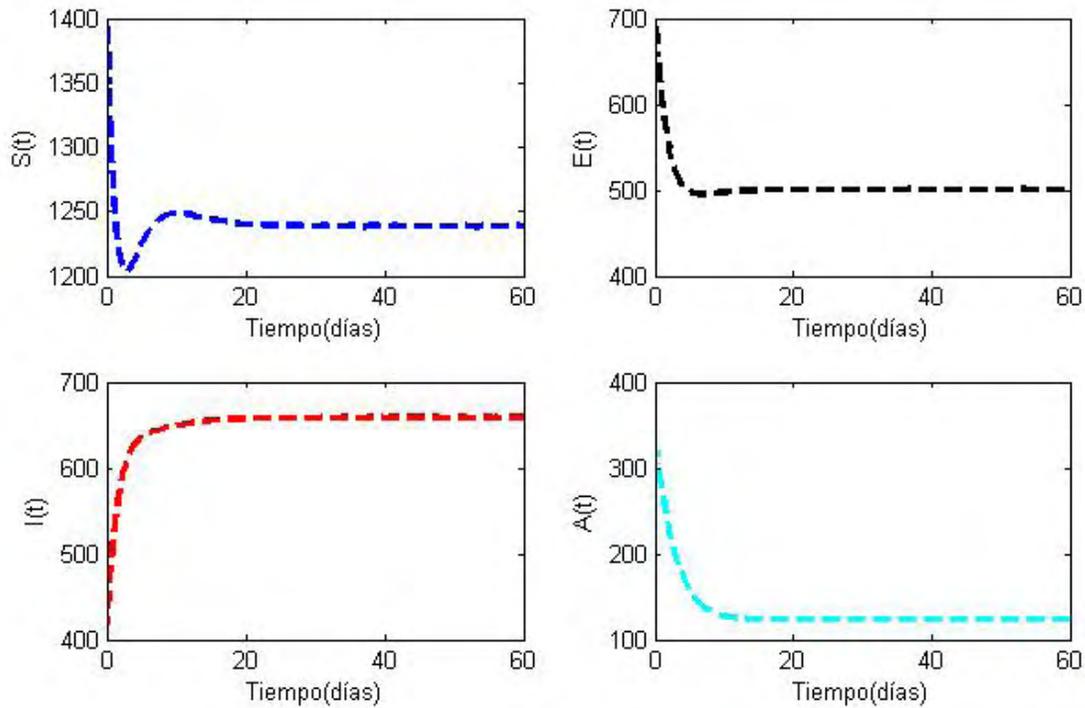


Figura 8.6: Gráfica de las en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 1400$ ,  $E(0) = 700$ ,  $I(0) = 400$ ,  $A(0) = 329$ , con  $t = 60$  días y  $R_0 = 2,015727$ .

Siguiendo este orden de ideas se concluye que si  $R_0 > 1$  toda solución se aproxima a un equilibrio endémico  $E_1$ .

### 8.3. Control de la enfermedad

En este apartado se presentan las simulaciones numéricas para el problema de control, para tal objetivo se utiliza el sistema original (7.1) pues sin importar la dimensión del modelo este tipo de problemas se abordan desde el punto de vista numérico. Aquí el sistema de control se soluciona usando el método del barrido hacia delante y hacia atrás.

La gráfica (8.7) y la tabla (??) serán utilizadas para analizar el comportamiento de la población cuando hay brote epidémico y control sobre él. Para este esquema se presenta una aproximación del equilibrio endémico  $E_1$  ya que será tomado como condición de frontera

para el problema de control. Se desarrollara un análisis hipotético en base algunos datos y supuestos sobre comportamiento de la población en el municipio de Pasto, para dicho análisis se tendrá en cuenta que estudiar el comportamiento a largo plazo de la población en su totalidad, es equivalente a analizar una subpoblación cuyo tamaño se aproxima a  $\frac{\mu}{r}$ . Las tasas de natalidad (11.6) y mortalidad (0.0041) en Pasto se toman para el año 2011, y una eficacia de la vacunación del 75%; para los demás datos se consideran valores cercanos a los mostrados en [55]; de esta forma se establece que los infecciosos contagian al 60% de la población, los asintomáticos al 30%, y se recuperan el 20% y 40% respectivamente, el 50% de los individuos expuestos pasan hacer infectados, de los cuales el 60% son infecciosos y 40% asintomáticos. Por último se asume una pérdida de inmunidad del 60%.

Para dar una aproximación del equilibrio endémico se toma el punto arrojado por Matlab  $E_1 = (813, 511, 785, 392)$ . Ya que  $E_1$  corresponde al sistema límite a partir se da una aproximación de  $E_1$  para el modelo original, como se asumió que la población tiende a la constante  $K = 2.829$  personas, se tiene que la clase recuperada en ese instante es equivalente a  $R(t) = 839$ , de manera que el equilibrio endémico del sistema (4.2) está dado por  $E_1 = (813, 511, 785, 392, 839)$

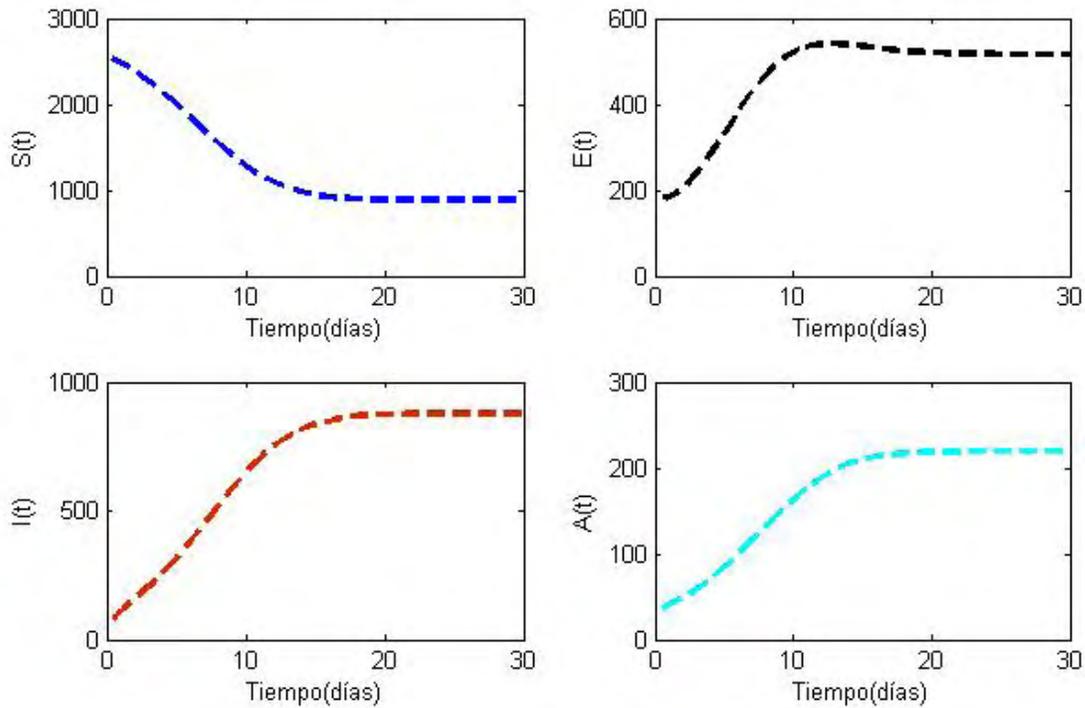


Figura 8.7: Gráfica de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 2.550$ ,  $E(0) = 200$ ,  $I(0) = 50$ ,  $A(0) = 29$ ,  $t = 30$  días, parámetros  $\mu = 11.6$ ,  $\beta = 0.6$ ,  $\alpha = 0.2$ ,  $\varphi = 0.6$ ,  $d = 0.0041$ ,  $\kappa = 0.5$ ,  $p = 0.6$ ,  $\eta = 0.4$ ,  $\delta = 0.3$ ,  $c_1 = 0.001$ ,  $c_2 = 0.8$  y  $R_0 = 1,92622$ .

### 8.3.1. Comparación de la dinámica poblacional

Para observar los efectos que causa el control sobre el comportamiento de la población, se presentan dos escenarios que permiten comparar la dinámica con control y sin control.

- **Escenario 1:** Corresponde a las soluciones que tienden al equilibrio endémico mostradas en (8.7), cuando los susceptibles no han sido vacunados ( $u = 0$ ).
- **Escenario 2:** Corresponde a las curvas mostradas en (8.8) que indican el comportamiento de la población cuando es controlada por medio de la vacuna con una eficacia de 0,75, durante 30 días de campaña de inmunización.

La gráfica (8.8) se la elaboró con las mismas condiciones iniciales y parámetros para la (8.7), adicionalmente se incluye la eficacia de la vacuna  $\gamma = 0.75$ ; ya que (8.7) se hizo en base al

sistema límite, el vector solución comprende cuatros componentes, en este sentido para el problema de control óptimo se toma  $R(0) = 0$  con el fin de no salirnos del conjunto de interés biológico para (4.12).

Las gráficas para el **escenario 1** muestran que los susceptibles decrecen exponencialmente, de 2.000 a valores cercanos a 800, en el **escenario 2** se indica que los individuos susceptibles pueden llegar a tomar valores entre 1.000 y 2.000, nótese que lo apropiado sería reducir susceptibles también, sin embargo como hablamos de influenza A siempre va haber un número de susceptibles alto por la variación antigénica del virus. No obstante obsérvese en el **escenario 2** cómo la dinámica de las poblaciones expuesta infecciosa y asintomática se ve afectada de forma positiva por el control.

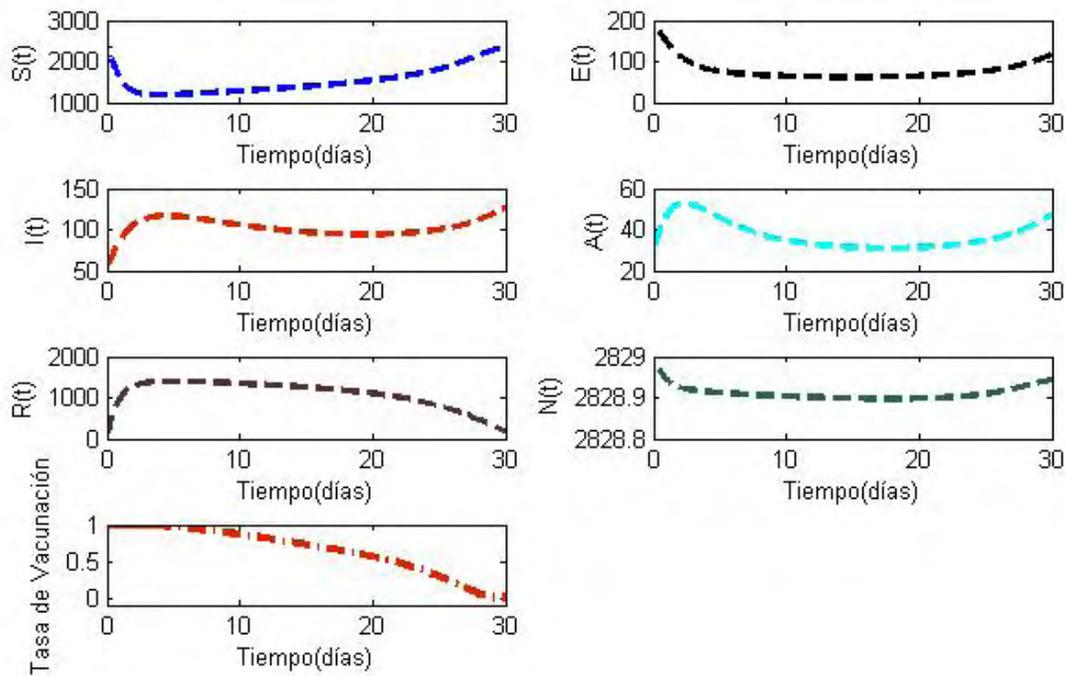


Figura 8.8: Gráficas de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 2550, E(0) = 200, I(0) = 50, A(0) = 29, R(0) = 0$  con  $t = 30$  días,  $w_1 = 0.001$ ,  $w_2 = 0.8$  y  $R_0 = 1,92622$ .

En la parte inferior izquierda de la gráfica (8.8) se muestra una estrategia óptima para vacunar a la población en estudio con costos mínimos por aplicación y compras de vacunas. La metodología considera en iniciar vacunando al 100 % los grupos críticos durante los 5 primeros días, en los cinco siguientes al 90 %, del día 10 al 30 las gráficas arrojan que se debe disminuir la tasa de vacunación hasta que al finalizar de la campaña se llegue al punto donde ya no hay que vacunar(día 30).

### 8.3.2. Control del equilibrio endémico

Como las campañas de vacunación en Pasto duran aproximadamente entre uno y dos meses, se elaboran gráficas para un periodo de 30 días. El equilibrio endémico  $E_1 = (813, 511, 785, 392, 389)$  obtenido para (8.7) se supone como condición inicial de frontera, pues cualquier solución en el **escenario 1** va a tender aproximadamente a ese punto, usando la teoría de control se busca llevar el estado del sistema por medio de aplicación de vacunas a un punto donde los Infectados disminuyan. Lo más conveniente sería llevar a  $E_1$  al equilibrio trivial, no obstante si no es posible al menos se trata de buscar un estado donde el brote produzca un menor número de casos.

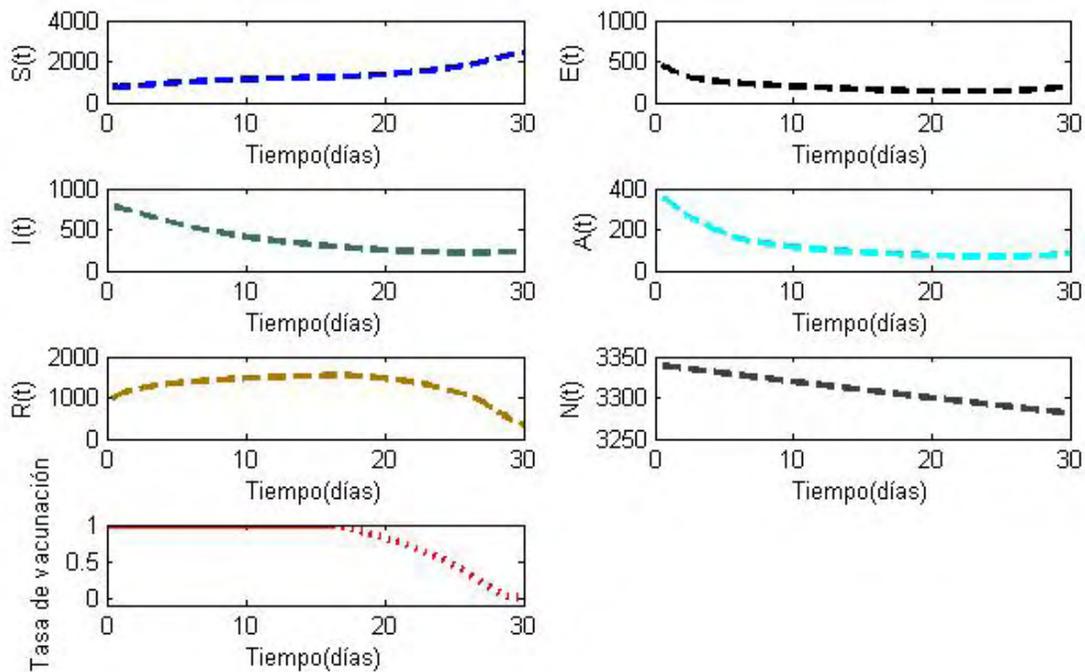


Figura 8.9: Gráficas de las poblaciones en función del tiempo, con condiciones iniciales  $S(0) = 813, E(0) = 511, I(0) = 785, A(0) = 392, R(0) = 389$  con  $t = 30$  días,  $w_1 = 0.001$ ,  $w_2 = 0.8$  y  $R_0 = 1,92622$

De las gráficas se puede decir que durante el periodo de vacunación en un brote epidémico de influenza A, es posible disminuir los efectos de la epidemia por medio de la vacuna ya que se disminuye la cantidad de infecciosos, asintomáticos, expuestos, se incrementa la clase recuperada, aunque se mantiene a los susceptible en número elevado; porque si bien es cierto todo individuo que ha sido infectado después de recuperado pierde inmunidad, esto hace que sea realmente difícil controlar este estado.

El control nos dice que se debería comenzar vacunando durante los primeros 18 días aproximadamente la totalidad de los grupos de mayor de riesgo de Pasto, luego el porcentaje de individuos vacunados desciende hasta el día final.

# Conclusiones y preguntas abiertas

Los virus de influenza que circulan a nivel mundial, nacional y regional con mayor frecuencia son los de tipo A, particularmente los subtipos AH1N1, AH3N2 y algunos virus de influenza A sin subtipificar (no son variaciones de los dos primeros y su incidencia es mínima ), y dos de tipo B cuya incidencia es menor.

Mientras que las variaciones de los virus de influenza AH1N1 y AH3N2 no causen problemas graves en la salud, no se las cuantifica ni se las subtipifica, ya que este proceso es algo complejo. Luego aludir a estos dos subtipos es una forma genérica para hablar de sus variaciones que causan síntomas leves.

Para esta investigación, se alude a la influenza A para hablar de los subtipos que mayor incidencia tiene en el ser humano, es decir las cepas AH1N1, AH3N2 y algunos virus de influenza A sin subtipificar. Aunque no se cuenta con una literatura detallada sobre la propagación de la influenza A en el municipio de San Juan Pasto, se puede establecer que por el clima frío y la capacidad autolimitada del virus, esta enfermedad persiste y permanece todos los meses del año, por lo cual es interesante determinar su comportamiento epidemiológico haciendo uso de la modelación matemática. Antes de tocar la última idea en mención, primero se presentaran algunas conclusiones sobre las investigaciones hechas en la modelación de esta enfermedad.

Como la infección ha causado gran impacto varios estudios se han hecho entorno a su propagación utilizando la modelación matemática, algunas de las investigaciones encontradas incluyen la teoría de control, con el objetivo de determinar las estrategias más óptimas para

reducir los efectos de la enfermedad. Entre los métodos de control que se estudian están la vacunación, el tratamiento, el distanciamiento social.

La vacunación es el método de control preventivo más efectivo para reducir los brotes. Los estudios que se han hecho entorno a ésta pretenden:

- Buscar una estrategia óptima para asignar la vacuna por grupos de edad y grupos de riesgo
- Buscar una estrategia de asignación de vacunas teniendo en cuenta los costos monetarios por compras y aplicación de vacunas.
- Encontrar una estrategia de asignación de vacunas cuando se ha retrasado su fabricación.
- Determinar las cepas de virus para la composición de la vacuna y lograr una eficacia óptima.

El sistema autónomo no lineal que modela la dinámica de la influenza A en el municipio de Pasto, considera que la población está dividida en 5 grupos: Susceptibles  $S(t)$ , Expuestos  $E(t)$ , Infecciosos  $I(t)$ , Asintomáticos  $A(t)$  y Recuperados  $R(t)$ ; como se modela la influenza A considerando que la componen los subtipos AH1N1, AH3N2 y algunos subtipos de influenza A no subtipificados que causan enfermedades leves, se tiene que mientras el individuo se vuelve inmune a una cepa particular no necesariamente lo será para las demás, este hecho permite asumir que los recuperados vuelven a ser susceptibles. Además como el municipio cuenta con un clima frío y por la propiedad autolimitada del virus, se incluye la existencia de muertes y nacimientos, en consecuencia la población en estudio es variable. Como la población total se aproxima asintóticamente a una constante  $K$ , el sistema autónomo no lineal puede ser analizado a partir del sistema límite tipo SEIA para facilitar el desarrollo de algunos cálculos, y su comportamiento a largo plazo es similar al modelo original.

Existen dos equilibrios locales para el sistema (4.12),  $E_0 = (\frac{\mu}{d}, 0, 0, 0)$  si  $R_0 = 1$ , y  $E_1 = (S^*, E^*, I^*, A^*)$  si  $R_0 > 1$ , para los cuales:

- El equilibrio libre de infección  $E_0 = (\frac{\mu}{d}, 0, 0, 0)$ , es localmente asintóticamente estable si y solo  $R_0 < 1$ .
- El equilibrio endémico  $E_1 = (S^*, E^*, I^*, A^*)$  es localmente asintóticamente estable si  $\kappa = 0$ .

En cuanto a las simulaciones numéricas, se observa que las soluciones para la dinámica de la población sin presencia de la enfermedad, tienden al punto de equilibrio trivial sin importar las condiciones iniciales, siempre que  $R_0 < 1$ .

Si  $R_0 < 1$  las soluciones tienden asintóticamente a un punto de equilibrio endémico.

El sistema de control, está formado por las ecuaciones de estado que involucran la variable de control es la vacuna  $u(t)$ , la cual representa la velocidad con que se deben vacunar a las personas más críticas al contagio en Pasto, la hipótesis fundamental del modelo plantea que la personas susceptibles que han sido inmunizadas pasan directamente a la clase de recuperación y se guardan protección a los virus de la composición.

El funcional de costo asociado al sistema de control tiene como objetivo minimizar los individuos infecciosos, al mismo tiempo que minimiza los precios por compra y aplicación de vacunas.

Las simulaciones numéricas muestran que es esencial vacunar con la tasa más alta posible a gestantes a partir de la semana 14, adultos mayores de 60 años y niños entre 3 a 26 meses, para minimizar el número de individuos infecciosos, en consecuencia expuestos, asintomáticos, y aumentar la cantidad de recuperados, con costos por compras y aplicación de vacunas mínimos.

El comportamiento del sistema de control para una condición inicial arbitraria y una aproximación al punto de equilibrio endémico muestra que una estrategia de vacunación, es comenzar en lo posible vacunando con la tasa más alta posible a gestantes a partir del día

14, adultos mayores de 60 años y niños entre 3 a 26 meses; y al cabo de unos días se puede ir disminuyendo esta tasa hasta el punto en que ya no se tenga que vacunar.

El sistema de control planteado en este trabajo puede ser utilizado para modelar comportamientos de epidemias para regiones tropicales, utilizando datos de la literatura asociados a cada localidad.

Este trabajo deja abiertas las siguientes líneas de investigación.

- Mostrar analíticamente bajo qué condiciones  $E_1$  es localmente asintóticamente estable, si  $k \neq 0$ .
- Utilizando el principio de invariancia analizar la estabilidad asintótica cuando  $E_1$  es un punto de equilibrio no hiperbólico.
- Desarrollar una investigación de tipo estadístico para determinar el valor de los parámetros reales en el municipio de Pasto e incorporarlos al modelo.
- Construir un modelo por estructuras de personas de alto riesgo, para determinar la manera óptima de distribuir los recursos en estas subpoblaciones.
- Incorporar al modelo el control aislamiento junto con el control de vacuna.

# Anexos

## Anexo A

A partir de la tercera y cuarta ecuación del sistema (5.1) se expresa la clase  $I$  y  $A$ , en términos de  $E$

$$\begin{aligned} p\kappa E - (\alpha + r) I &= 0 \\ p\kappa E &= (\alpha + r) I \\ I &= \frac{p\kappa}{(\alpha + r)} E \end{aligned} \tag{8.1}$$

$$\begin{aligned} (1 - p) \kappa E - (\eta + r) A &= 0 \\ A &= \frac{(1 - p) \kappa}{(\eta + r)} E \end{aligned} \tag{8.2}$$

Sustituyendo (8.1) y (8.2) en la primera ecuación (5.1) se determina la clase expuesta en términos de la susceptible.

$$\mu - \beta S \kappa \frac{[p(\eta+r) + \delta(1-p)(\alpha+r)]}{K(\alpha+r)(\eta+r)} E - (\varphi + r) S + \varphi K - \varphi \left\{ \frac{(\alpha+r)(\eta+r) + \kappa[p(\eta+r) + (1-p)(\alpha+r)]}{(\alpha+r)(\eta+r)} \right\} E = 0 \tag{8.3}$$

Llamando  $m = p(\eta + r) + \delta(1 - p)(\alpha + r)$  y  $\mathbf{r} = p(\eta + r) + (1 - p)(\alpha + r)$  se tiene

$$\mu - \frac{\beta S \kappa m}{K(\alpha + r)(\eta + r)} E - (\varphi + r) S + \varphi K - \varphi \left\{ \frac{(\alpha + r)(\eta + r) + \kappa \mathbf{r}}{(\alpha + r)(\eta + r)} \right\} E = 0 \tag{8.4}$$

$$\mu - (\varphi + r) S + \varphi K = \left\{ \frac{\beta S \kappa m}{K(\alpha + r)(\eta + r)} + \varphi \left[ \frac{(\alpha + r)(\eta + r) + \kappa \mathbf{r}}{(\alpha + r)(\eta + r)} \right] \right\} E \tag{8.5}$$

$$\mu - (\varphi + r) S + \varphi K = \left\{ \frac{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r) (\eta + r) + \kappa \mathbf{r}]}{K (\alpha + r) (\eta + r)} \right\} E \quad (8.6)$$

Luego la clase expuesta esta dada por:

$$E = \frac{K (\alpha + r) (\eta + r) [\mu + \varphi K - (\varphi + r) S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r) (\eta + r) + \kappa \mathbf{r}]} \quad (8.7)$$

En (8.1) y (8.2) sustituimos la clase expuesta para obtener la infecciosa y asintomática en términos de la susceptible.

$$I = \frac{p \kappa K (\eta + r) [\mu + \varphi K - (\varphi + r) S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r) (\eta + r) + \kappa \mathbf{r}]} \quad (8.8)$$

$$A = \kappa K \frac{(1 - p) (\alpha + r) [\mu + \varphi K - (\varphi + r) S]}{\beta S \kappa m + \varphi K [(\alpha + r) (\eta + r) + \kappa \mathbf{r}]} \quad (8.9)$$

## Anexo B

Para mostrar que  $E_0 = (\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0)$  es un punto de equilibrio y es único sustituimos  $S_0 = \frac{\mu}{r}$  en el numerador de (8.7), (8.8) y (8.9)

$$\begin{aligned} E &= K (\alpha + r) (\eta + r) \left[ \mu + \varphi \frac{\mu}{r} - (\varphi + r) \frac{\mu}{r} \right] \\ E &= K (\alpha + r) (\eta + r) \left[ \mu + \varphi \frac{\mu}{r} - \varphi \frac{\mu}{r} - \mu \right] \\ E &= K (\alpha + r) (\eta + r) * 0 = 0 \end{aligned} \quad (8.10)$$

$$\begin{aligned} I &= p \kappa K (\eta + r) \left[ \mu + \varphi \frac{\mu}{r} - \varphi \frac{\mu}{r} - \mu \right] \\ I &= p \kappa K (\eta + r) * 0 = 0 \end{aligned} \quad (8.11)$$

$$\begin{aligned} A &= K \kappa (\alpha + r) (1 - p) \left[ \mu + \varphi \frac{\mu}{r} - \varphi \frac{\mu}{r} - \mu \right] \\ A &= K \kappa (\alpha + r) (1 - p) * 0 = 0 \end{aligned} \quad (8.12)$$

## Anexo C

A partir de la tercera y cuarta ecuación del sistema (5.1) se expresa la clase  $E$  e  $I$ , en términos de la clase  $A$ .

$$E = \frac{\eta + r}{(1 - p)k} A \quad (8.13)$$

$$I = \frac{pkE}{\alpha + r} = \frac{p(\eta + r)}{(\alpha + r)(1 - p)} A \quad (8.14)$$

De la segunda ecuación del sistema (5.1) se despeja la clase susceptible, luego se sustituye la clase  $E$  e  $I$  obtenidas en (8.13) y (8.14) respectivamente.

$$S = \frac{K(\kappa + r)}{\beta(I + \delta A)} E = \frac{\frac{K(\kappa + r)(\eta + r)}{(1 - p)\kappa} A}{\beta \left[ \frac{p(\eta + r)}{(1 - p)(\alpha + r)} + \delta \right] A} = \frac{K(\kappa + r)(\eta + r)(\alpha + r)}{\beta\kappa [p(\eta + r) + \delta(1 - p)(\alpha + r)]}$$

Sustituyendo el valor de  $m$  y llamando  $q = (k + r)(n + r)(\alpha + r)$  se tiene

$$S = \frac{Kq}{\beta\kappa m} \quad (8.15)$$

En la primera ecuación de (5.1) se sustituye (8.13), (8.14) y (8.15), de esta forma la clase  $A$  esta dada por:

$$\mu - \frac{\frac{\beta K q}{\beta \kappa m} \left[ \frac{p(\eta + r)}{(1 - p)(\alpha + r)} + \delta \right] A}{K} - \frac{rKq}{\beta\kappa m} + \varphi \left\{ K - \left[ \frac{Kq}{\beta\kappa m} + \frac{\eta + r}{(1 - p)\kappa} A + \frac{p(\eta + r)}{(1 - p)(\alpha + r)} A + A \right] \right\} = 0$$

$$\mu - \frac{\frac{Kq}{\kappa m} \left[ \frac{m}{(1-p)(\alpha+r)} \right] A}{K} - \frac{rKq}{\beta\kappa m} + \varphi K - \frac{\varphi Kq}{\beta\kappa m} - \frac{\varphi(\eta+r)}{(1-p)\kappa} A - \frac{\varphi p(\eta+r)}{(1-p)(\alpha+r)} A - \varphi A = 0$$

$$\mu - \frac{Kqm}{K\kappa m(1-p)(\alpha+r)} A - \frac{rKq}{\beta\kappa m} + \varphi K - \frac{\varphi Kq}{\beta\kappa m} - \frac{\varphi(\eta+r)}{(1-p)\kappa} A - \frac{\varphi p(\eta+r)}{(1-p)(\alpha+r)} A - \varphi A = 0$$

$$\mu + \varphi K - \frac{Kq(\varphi+r)}{\beta\kappa m} - \left\{ \frac{q}{\kappa(1-p)(\alpha+r)} + \frac{\varphi(\eta+r)}{(1-p)\kappa} + \frac{\varphi p(\eta+r)}{(1-p)(\alpha+r)} + \varphi \right\} A = 0$$

$$\frac{\beta\kappa m(\mu + \varphi K) - Kq(\varphi+r)}{\beta\kappa m} = \frac{[q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p\kappa(\eta+r) + \varphi\kappa(1-p)(\alpha+r)]}{\kappa(1-p)(\alpha+r)} A$$

$$A = \frac{\kappa(1-p)(\alpha+r)[\beta\kappa m(\mu + \varphi K) - Kq(\varphi+r)]}{\beta\kappa m[q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p\kappa(\eta+r) + \varphi\kappa(1-p)(\alpha+r)]}$$

$$A = \frac{(1-p)(\alpha+r)[\beta\kappa m(\mu + \varphi K) - Kq(\varphi+r)]}{\beta m[q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p\kappa(\eta+r) + \varphi\kappa(1-p)(\alpha+r)]} \quad (8.16)$$

Se sustituye el valor de  $A$  obtenida en (8.16) en (8.13) y (8.14) para obtener la clase  $E$  e  $I$

$$E = \frac{(\eta+r)(\alpha+r)[\beta\kappa m(\mu + \varphi K) - Kq(\varphi+r)]}{\beta\kappa m[q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p\kappa(\eta+r) + \varphi\kappa(1-p)(\alpha+r)]} \quad (8.17)$$

$$I = \frac{p(\eta+r)[\beta\kappa m(\mu + \varphi K) - Kq(\varphi+r)]}{\beta m[q + \varphi(\eta+r)(\alpha+r) + \varphi p\kappa(\eta+r) + \varphi\kappa(1-p)(\alpha+r)]} \quad (8.18)$$

Para que la solución endémica exista y tenga sentido biológico el numerador de las clases  $E$ ,  $A$ , e  $I$  debe ser siempre positivo, este hecho lleva a considerar

$$\beta\kappa m(\mu + \varphi K) - Kq(\varphi + r) > 0 \quad (8.19)$$

o equivalentemente

$$R_0 = \frac{\beta\kappa m(\mu + \varphi K)}{Kq(\varphi + r)} > 1 \quad (8.20)$$

Donde  $R_0$  es el número básico de reproducción.

Expresando la clase susceptible en términos de  $R_0$  se tiene,

$$\frac{1}{S} = \frac{\beta\kappa m}{Kq} \quad (8.21)$$

multiplicamos y dividimos el lado derecho de la igualdad de (8.21) por las expresiones  $(\varphi + r)$  y  $(\mu + \varphi K)$

$$\begin{aligned} \frac{1}{S} &= \frac{\beta\kappa m(\mu + \varphi K)(\varphi + r)}{Kq(\varphi + r)(\mu + \varphi K)} \\ \frac{1}{S} &= R_0 \frac{(\varphi + r)}{(\mu + \varphi K)} \end{aligned} \quad (8.22)$$

De esta forma la solución endémica dada anteriormente, en términos de  $R_0$  queda descrita por:

$$S = \frac{(\mu + \varphi K)}{R_0(\varphi + r)} \quad (8.23)$$

$$E = \frac{Kq(\eta + r)(\alpha + r)(\varphi + r)[R_0 - 1]}{\beta\kappa m[q + \varphi(\eta + r)(\alpha + r) + \varphi p\kappa(\eta + r) + \varphi\kappa(1 - p)(\alpha + r)]} \quad (8.24)$$

$$I = \frac{pqK(\eta + r)(\varphi + r)[R_0 - 1]}{\beta m[q + \varphi(\eta + r)(\alpha + r) + \varphi p\kappa(\eta + r) + \varphi\kappa(1 - p)(\alpha + r)]} \quad (8.25)$$

$$A = \frac{qK(1 - p)(\alpha + r)(\varphi + r)[R_0 - 1]}{\beta m[q + \varphi(\eta + r)(\alpha + r) + \varphi p\kappa(\eta + r) + \varphi\kappa(1 - p)(\alpha + r)]} \quad (8.26)$$

Obsérvese que si  $R_0 = 1$  y sustituyendo  $K = \frac{\mu}{r}$  se obtiene:

$$S = \frac{\mu + \frac{\varphi\mu}{r}}{\varphi + r} = \frac{\mu(1 + \frac{\varphi}{r})}{\varphi + r} = \frac{\mu(\frac{\varphi+r}{r})}{\varphi + r} = \frac{\mu}{r} \quad (8.27)$$

Es fácil ver que  $E = 0$ ,  $A = 0$  y  $I = 0$ , y de esta forma se obtiene el equilibrio trivial  $E_0 = (\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0)$

## Anexo D

Para analizar la estabilidad del equilibrio trivial  $E_0 = (\frac{\mu}{r}, 0, 0, 0)$  en la región  $\Omega$  se linealiza el sistema (4.12); la linealización está dada por la siguiente matriz Jacobiana.

$$J(S, E, I, A) = \begin{pmatrix} -\left(\frac{\beta(I+\delta A)}{K} + \varphi + r\right) & -\varphi & -\left(\frac{\beta S}{K} + \varphi\right) & -\left(\frac{\beta\delta S}{K} + \varphi\right) \\ \frac{\beta(I+\delta A)}{K} & -(\kappa + r) & \frac{\beta S}{K} & \frac{\beta\delta S}{K} \\ 0 & p\kappa & -(\alpha + r) & 0 \\ 0 & (1 - p)\kappa & 0 & -(\eta + r) \end{pmatrix}$$

### Equilibrio libre de infección

Evaluando el Jacobiano  $J$  en  $E_0$  se obtiene

$$J(E_0) = \begin{pmatrix} -(\varphi + r) & -\varphi & -(\varphi + \beta) & -(\varphi + \delta\beta) \\ 0 & -(\kappa + r) & \beta & \beta\delta \\ 0 & p\kappa & -(\alpha + r) & 0 \\ 0 & (1-p)\kappa & 0 & -(\eta + r) \end{pmatrix}$$

Para determinar los valores propios, primero se calcula la matriz  $\lambda I - J(E_0)$ , de donde

$$\lambda I - J(E_0) = \begin{pmatrix} \lambda + (\varphi + r) & \varphi & (\varphi + \beta) & (\varphi + \delta\beta) \\ 0 & \lambda + (\kappa + r) & -\beta & -\beta\delta \\ 0 & -p\kappa & \lambda + (\alpha + r) & 0 \\ 0 & -(1-p)\kappa & 0 & \lambda + (\eta + r) \end{pmatrix}$$

El  $\det(\lambda I - J(E_0)) = 0$  proporciona la siguiente ecuación Característica :

$$[\lambda + (\varphi + r)] \{(\kappa + \eta + r) [(\lambda + \kappa + r)(\lambda + \alpha + r) - \beta p\kappa] - \beta\delta\kappa(1-p)(\lambda + \alpha + r)\} = 0 \quad (8.28)$$

De esta manera uno de los valores propios debe estar dado por:

$$\lambda = -(\varphi + r) \quad (8.29)$$

y los demás valores propios dependen de la siguiente ecuación

$$(\kappa + \eta + r) [(\lambda + \kappa + r)(\lambda + \alpha + r) - \beta p\kappa] - \beta\delta\kappa(1-p)(\lambda + \alpha + r) = 0$$

o equivalentemente

$$g(\lambda) = (\lambda + \kappa + r)(\lambda + \alpha + r)(\lambda + \eta + r) - \beta\kappa[p(\lambda + \eta + r) + (1-p)\delta(\lambda + \alpha + r)] = 0 \quad (8.30)$$

Se calcula  $p(0)$

$$\begin{aligned} g(0) &= (k + r)(\alpha + r)(\eta + r) - \beta k[p(\eta + r) + \delta(1-p)(\alpha + r)] \\ &= q - \beta km \\ &= q \left(1 - \frac{\beta km}{q}\right) \\ &= q(1 - R_0) \end{aligned}$$

Se calcula  $g(-(\eta + r))$

$$\begin{aligned} g(-(\eta + r)) &= (k - \eta)(\alpha - \eta)(\eta - \eta) - \beta k [p(\eta - \eta) + (1 - p)\delta(\alpha - \eta)] \\ &= -\beta k(1 - p)\delta(\alpha - \eta) \end{aligned}$$

Se calcula  $p(-(\alpha + r))$

$$\begin{aligned} g(-(\alpha + r)) &= (k - \alpha)(\alpha - \alpha)(\eta - \alpha) - \beta k [p(\eta - \alpha) + (1 - p)\delta(\alpha - \alpha)] \\ &= \beta p k(\alpha + r)(\eta + r) \end{aligned}$$

Además podemos escribir la ecuación 6.2 de la siguiente manera

$$\begin{aligned} [\lambda^2 + (\kappa + r)\lambda + (\eta + r)\lambda + (\eta + r)(\kappa + r)](\lambda + \alpha + r) - \beta p \kappa \lambda - \beta p \kappa (\eta + r) \\ - \beta \delta \kappa (1 - p)\lambda - \beta \delta \kappa (1 - p)(\alpha + r) = 0 \end{aligned} \quad (8.31)$$

Obteniendo como resultado

$$\lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_1 \lambda + a_0 = 0 \quad (8.32)$$

Donde los coeficientes del polinomio característico son:

$$\begin{aligned} a_2 &= \kappa + \eta + \alpha + 3r \\ a_1 &= (\kappa + r)(\eta + \alpha + 2r) + (\eta + r)(\alpha + r) - \beta \kappa [p + \delta(1 - p)] \\ a_0 &= q(1 - \mathcal{R}_0) \end{aligned}$$

## Anexo E

En este anexo se prueba la estabilidad del equilibrio endémico  $E_1$  cuando  $k = 0$ .

Se encuentra la matriz  $I\lambda - J(E_1)$  para posteriormente encontrar el determinante y el polinomio característico asociado.

$$I\lambda - J(E_1) = \begin{pmatrix} \lambda + \frac{\beta(I+\delta A)}{K} + (\varphi + r) & \varphi & \frac{\beta S}{K} + \varphi & \frac{\beta\delta S}{K} + \varphi \\ \frac{-\beta(I+\delta A)}{K} & \lambda + (\kappa + r) & \frac{-\beta S}{K} & \frac{-\beta\delta S}{K} \\ 0 & -p\kappa & \lambda + (\alpha + r) & 0 \\ 0 & -(1-p)\kappa & 0 & \lambda + (\eta + r) \end{pmatrix}$$

Solucionando el determinante se obtiene

$$\left\{ \lambda + \frac{\beta(I+\delta A)}{K} + (\varphi + r) \right\} [\lambda + (\kappa + r)][\lambda + (\alpha + r)][\eta + (\lambda + r)] + \varphi \frac{\beta(I+\delta A)}{K} [\lambda + (\alpha + r)][\eta + (\lambda + r)] = 0 \quad (8.33)$$

Factorizando  $[\lambda + (\alpha + r)][\eta + (\lambda + r)]$

$$[\lambda + (\alpha + r)][\lambda + (\eta + r)] \left\{ \left[ \lambda + \frac{\beta(I+\delta A)}{K} + (\varphi + r) \right] [\lambda + (\kappa + r)] + \varphi \frac{\beta(I+\delta A)}{K} \right\} = 0 \quad (8.34)$$

Esta ecuación proporciona los siguientes valores propios

$$\lambda = -(\alpha + r) \quad y \quad \lambda = -(\eta + r)$$

y la siguiente ecuación

$$\left[ \lambda + \frac{\beta(I+\delta A)}{K} + (\varphi + r) \right] [\lambda + (\kappa + r)] + \varphi \frac{\beta(I+\delta A)}{K} = 0. \quad (8.35)$$

Que corresponde a una ecuación cuadrática

$$\lambda^2 + \left( \frac{\beta(I+\delta A)}{K} + \phi + k + 2r \right) \lambda + \left\{ \frac{\beta(I+\delta A)}{K} (k + \varphi + r) + (\varphi + r) (k + r) \right\} = 0 \quad (8.36)$$

## Anexo F

En este Anexo se calcula el Hamiltoniano y las ecuaciones adjuntas

$$\begin{aligned}
H(t, \mathbf{x}, \mathbf{p}) = & w_1 I + w_2 u^2 + p_1 \left[ \mu - \beta S \frac{(I + \delta A)}{N} - rS + \varphi R - \gamma u S \right] \\
& + p_2 \left[ \beta S \frac{(I + \delta A)}{N} - (\kappa + r)E \right] + p_3 [p\kappa E - (\alpha + r)I] \\
& + p_4 [(1 - p)\kappa E - (\eta + r)A] + p_5 [\alpha I + \eta A - (\varphi + r)R + \gamma u S],
\end{aligned} \tag{8.37}$$

donde  $\mathbf{p} = (p_1, p_2, p_3, p_4, p_5)$  es el vector de variables adjuntas, el cual satisface

$$\frac{d\mathbf{p}_i}{dt} = -\frac{dH}{d\mathbf{x}_i} \tag{8.38}$$

o equivalentemente

### Ecuación Adjunta de la clase susceptible

$$H_S = \left( \frac{-p_1 \beta \Lambda N + p_1 \beta S \Lambda}{N^2} \right) - p_1 r - p_1 \gamma u + \frac{p_2 \beta \Lambda N - p_2 \beta S \Lambda}{N^2} + p_5 \gamma u$$

$$H_S = -\frac{p_1 \beta \Lambda N}{N^2} + \frac{p_1 \beta S \Lambda}{N^2} - p_1 r - p_1 \gamma u + \frac{p_2 \beta \Lambda N}{N^2} - \frac{p_2 \beta S \Lambda}{N^2} + p_5 \gamma u$$

$$H_S = -\frac{\beta \Lambda}{N} (p_1 - p_2) + \frac{\beta S \Lambda (p_1 - p_2)}{N^2} - p_1 r - p_1 \gamma u + p_5 \gamma u$$

$$H_S = -\frac{dp_1}{dt} = -\frac{\beta \Lambda}{N} (p_1 - p_2) \left( 1 - \frac{S}{N} \right) - p_1 r - p_1 \gamma u + p_5 \gamma u$$

$$\frac{dp_1}{dt} = \frac{\beta \Lambda}{N} (p_1 - p_2) \left( 1 - \frac{S}{N} \right) - \gamma u (p_5 - p_1) + r p_1$$

### Ecuación Adjunta de la clase Expuesta

$$H_E = \frac{p_1 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - \frac{p_2 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - p_2 (k + r) + p_3 p k + p_4 (1 - p) k$$

$$H_E = -\frac{dp_2}{dt} = \frac{\beta S (I + \delta A) (p_1 - p_2)}{N^2} - p_2 (k + r) + p_3 p k + p_4 (1 - p) k$$

$$\frac{dp_2}{dt} = \frac{\beta S (I + \delta A) (p_2 - p_1)}{N^2} + (k + r) p_2 - p k p_3 - (1 - p) k p_4$$

### Ecuación Adjunta de la clase infecciosa

$$H_I = w_1 - \frac{p_1 \beta S N + p_1 \beta S (I + \delta A)}{N^2} + \frac{p_2 \beta S N - p_2 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - p_3 (\alpha + r) + p_5 \alpha$$

$$H_I = w_1 - \frac{p_1 \beta S N}{N^2} + \frac{p_1 \beta S (I + \delta A)}{N^2} + \frac{p_2 \beta S N}{N^2} - \frac{p_2 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - p_3 (\alpha + r) + p_5 \alpha$$

$$H_I = w_1 - \frac{p_1 \beta S}{N} + \frac{p_2 \beta S}{N} + \frac{p_1 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - \frac{p_2 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - p_3 (\alpha + r) + p_5 \alpha$$

$$H_I = w_1 - \frac{\beta S}{N} (p_1 - p_2) + \frac{\beta S}{N^2} (I + \delta A) (p_1 - p_2) - p_3 (\alpha + r) + p_5 \alpha$$

$$H_I = w_1 - \frac{\beta S}{N} (p_1 - p_2) \left( 1 - \frac{I + \delta A}{N} \right) - p_3 (\alpha + r) + p_5 \alpha$$

$$H_I = -\frac{dp_3}{dt} = w_1 - \frac{\beta S}{N} \left(1 - \frac{I + \delta A}{N}\right) (p_1 - p_2) - p_3 (\alpha + r) + p_5 \alpha$$

$$\frac{dp_3}{dt} = -w_1 + \frac{\beta S}{N} \left(1 - \frac{I + \delta A}{N}\right) (p_1 - p_2) + (\alpha + r) p_3 - \alpha p_5$$

### Ecuación Adjunta de la clase asintomática

$$H_A = \frac{-p_1 \beta S \delta N + p_1 \beta S (I + \delta A)}{N^2} + \frac{p_2 \beta S \delta N - p_2 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - p_4 (\eta + r) + \eta p_5$$

$$H_A = -\frac{p_1 \beta S \delta N}{N^2} + \frac{p_1 \beta S (I + \delta A)}{N^2} + \frac{p_2 \beta S \delta N}{N^2} - \frac{p_2 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - p_4 (\eta + r) + \eta p_5$$

$$H_A = -\frac{p_1 \beta S \delta}{N} + \frac{p_2 \beta S \delta}{N} + \frac{p_1 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - \frac{p_2 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - p_4 (\eta + r) + \eta p_5$$

$$H_A = -\frac{\beta S \delta}{N} (p_1 - p_2) + \frac{\beta S (I + \delta A)}{N^2} (p_1 - p_2) - p_4 (\eta + r) + \eta p_5$$

$$H_A = \frac{-dp_4}{dt} = -\frac{\beta S}{N} (p_1 - p_2) \left( \delta - \frac{I + \delta A}{N} \right) - p_4 (\eta + r) + \eta p_5$$

$$\frac{dp_4}{dt} = \frac{\beta S}{N} (p_1 - p_2) \left( \delta - \frac{I + \delta A}{N} \right) + (\eta + r) p_4 - \eta p_5$$

### Ecuación Adjunta de la clase Recuperada

$$H_R = \frac{p_1 \beta S (I + \delta A)}{N^2} + p_1 \varphi - \frac{p_2 \beta S (I + \delta A)}{N^2} - (\varphi + r) p_5$$

$$H_R = \frac{-dp_5}{dt} = \frac{\beta S (I + \delta A) (p_1 - p_2)}{N^2} + p_1 \varphi - (\varphi + r) p_5$$

$$\frac{dp_5}{dt} = \frac{\beta S (I + \delta A) (p_2 - p_1)}{N^2} - \varphi p_1 + (\varphi + r) p_5$$

## Anexo G

En este anexo se calcula el control óptimo, para ello se deriva el Hamiltoniano con respecto a la variable de control  $u$  y se iguala a cero.

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 2w_2 u^* - p_1 \gamma S + p_5 \gamma S = 0$$

Despejando  $u^*$  se obtiene

$$u^* = \frac{\gamma (p_1 - p_5) S}{2w_2}$$

# Bibliografía

- [1] De Pereda Sebastián, D., Ramos, M., y Ivorra, B.(2010).*Modelización matemática de la difusión de una epidemia de peste porcina entre granjas*.
- [2] Reynolds, J., Torremorell, M., y Craft, M. E.(2014). Mathematical modeling of influenza A virus dynamics within swine farms and the effects of vaccination. *PloS one*, 9(8), e106177.
- [3] Montesinos, O., y Hernández, C.(2007). Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud Pública de México*, 49(3), 218-226.
- [4] Blasius, B., rgen Kurths, J., y Stone, L.(2007).*Complex Population Dynamics: Nonlinear Modeling in Ecology, Epidemiology, and Genetics* (Vol. 7). World Scientific.
- [5] Murray, P., Rosenthal, K. S., y Pfaller, M. A. (2015).*Microbiología médica*. Elsevier Brasil.
- [6] World Health Organization.(2014).Influenza virus infections in humans (February 2014).*Accessed April, 24*. Recuperado de: [http://www.who.int/influenza/human\\_animal\\_interface/virology\\_laboratories\\_and\\_vaccines/influenza\\_virus\\_infections\\_humans\\_feb14.pdf](http://www.who.int/influenza/human_animal_interface/virology_laboratories_and_vaccines/influenza_virus_infections_humans_feb14.pdf)
- [7] OMS: Organización Mundial de la Salud.(2015).Influenza update - 289. Recuperado de: [http://www.who.int/influenza/surveillance\\_monitoring/updates/2017\\_05\\_15\\_update\\_GIP\\_surveillance/en/](http://www.who.int/influenza/surveillance_monitoring/updates/2017_05_15_update_GIP_surveillance/en/)
- [8] OPS y OMS: Organización Panamericana de la salud y Organizacion Mundial de la Salud.Reportes de influenza por año.Recuperado de:[http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=3352&Itemid=2469&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=3352&Itemid=2469&lang=es)

- [9] Kim, J., Kwon, H., y Lee, J.(2016). Constrained optimal control applied to vaccination for influenza. *Computers and Mathematics with Applications*, 71(11), 2313-2329
- [10] Kuri, P., Galván, F., Cravioto, P., Rosas, L., y Tapia, R.(2006). Mortalidad en México por influenza y neumonía (1990-2005). *Salud pública de México*, 48(5), 379-384.
- [11] Longini, I., Ackerman, E., y Elveback, L.(1978). An optimization model for influenza A epidemics. *Mathematical Biosciences*, 38(1-2), 141-157.
- [12] Brauer, F., y Castillo, C.(2012). *Mathematical models for communicable diseases*. Society for Industrial and Applied Mathematics.
- [13] Salgado, P.(2011). Modelado matemático de la transmisión de la gripe AH1N1. *Matemáticas*, 8(1), 1-10.
- [14] CDC: Centro para el Control y Prevencion de Enfermedades.(2017). Recuperado de: <https://espanol.cdc.gov/enes/flu/about/season/flu-season-2016-2017.htm>
- [15] CLIMA: Pasto. Disponible en: <https://es.climate-data.org/location/3811/>
- [16] Perko, L. (2013). *Differential equations and dynamical systems* (Vol. 7). Springer Science y Business Media.
- [17] Brauer, F., y Castillo-Chavez, C.(2001). *Mathematical models in population biology and epidemiology* (Vol. 40, pp. xxiv+-416). New York: Springer.
- [18] Purcell, E., Varberg, D., y de Oteyza, E.(1988). *Cálculo diferencial e integral*. Prentice-Hall.
- [19] Merayo, F.(1995). *Lecciones prácticas de cálculo numérico* (Vol. 18). Univ Pontifica Comillas.
- [20] Brauer, F., Castillo, C., De La Pava, E., Barley, K., Castillo, C., Chowell, D., y Moreno, V.(2014). Modelos de la propagación de enfermedades infecciosas. *Ithaca NY*, 14853-7801.
- [21] Hocking, L.(1991). *Optimal control: an introduction to the theory with applications*. Oxford University Press.

- [22] Ferreyra, G., y Pascal, J.(1999). Control Optimo Determinista via Programación Dinámica. *Divulgaciones Matemáticas*, 7(2), 167-185.
- [23] Pliego, E.(2011). *Modelos Epidemiológicos de Enfermedades Virales Infecciosas*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla.
- [24] Castañón, J., y De la Garza, C.(2000).La prevención de la influenza.*Medicina universitaria*, 2(7), 148-55.
- [25] Brooks, G.(2011). *Jawetz, Melnick y Adelberg: microbiología médica* (25a. McGraw Hill Mexico.
- [26] OMS y OPS: Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de Salud.(2017).Nota informativa sobre la influenza.United States of America.
- [27] Mancipe, L., y Ramírez, G.(2011). Cultivos celulares como alternativa para el aislamiento y la producción de biológicos contra el Virus de Influenza. *Nova*, 9(15).
- [28] Zavala, M.(2007). Antecedentes y origen de la epidemia.*Neumología y Cirugía de Tórax*, 66(S1), S4-S11.
- [29] García-García, J., y Ramos, C.(2006). La influenza, un problema vigente de salud pública. *Salud Pública de México*, 48(3), 244-267.
- [30] Bryson, A.(1996). Optimal control-1950 to 1985. *IEEE Control Systems*,16(3), 26-33.
- [31] Prieto-Moreno, K.E.(2009). *Control óptimo de una epidemia*. Facultad de ciencias, Universidad Nacional Autónoma de México.
- [32] Porras, A., Alvis, N., Rico, A., Alvis, L., Castañeda, C., Velandia, M., y De la Hoz, F.(2009). Costo efectividad de la vacunación contra influenza en menores de 2 años y mayores de 65 años en Colombia.*Revista de Salud Pública*, 11(5).
- [33] Department of Microbiology.(2007). Influenza Virus. Recuperado de: <https://eportal.mountsinai.ca/Microbiology//bug/flu/flu-dis.shtml>

- [34] Chávez, S. INFLUENZA PORCINA. Disponible en:<https://sendey.es.tl/Influenza-Porcina.htm>
- [35] Instituto Nacional de Salud.(2014).Boletín Epidemiológico. Disponible en:<http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Paginas/default.aspx>
- [36] Instituto Nacional de Salud.(2015). Boletín Epidemiológico. Disponible en:<http://www.ins.gov.co/boletin-epidemiologico/Paginas/default.aspx>
- [37] Pasto-Nariño.(2012). Clima. Disponible en:<http://carolinapasto.blogspot.com.co/>
- [38] Casals, M., Guzmán, K., y Caylà, J.(2009). Modelos matemáticos utilizados en el estudio de las enfermedades transmisibles. *Revista Española de Salud Pública*, 83(5), 689-695.
- [39] González, G., Villanueva, R., y Segovia, L.(2012). Dinámica del virus pandémico AH1N1/09 en la población de Venezuela. *Interciencia*, 37(4).
- [40] Ríos, R., Song, B., y Castillo, C.(2011). Epidemic spread of influenza viruses: The impact of transient populations on disease dynamics. *Math Biosci Eng*, 8(1), 199-222.
- [41] Fresnadillo, M., García, E., García, E., del Rey, Á., y García, J.(2013). Modelización matemática de la propagación de enfermedades infecciosas: de dónde venimos y hacia dónde vamos. *Rev. Esp. Quimioter.*, 26(2), 81-91.
- [42] Breban, R., Drake, J., Stallknecht, D., y Rohani, P.(2009). The role of environmental transmission in recurrent avian influenza epidemics. *PLoS computational biology*, 5(4), e1000346.
- [43] Roche, B., Lebarbenchon, C., Gauthier, M., Chang, C., Thomas, F., Renaud, F., y Guégan, J. F.(2009). Water-borne transmission drives avian influenza dynamics in wild birds: the case of the 2005–2006 epidemics in the Camargue area. *Infection, Genetics and Evolution*, 9(5), 800-805.
- [44] Patyk, K., Helm, J., Martin, M., Forde, K., Olea, F., Hokanson, J., ... y Reeves, A.(2013). An epidemiologic simulation model of the spread and control of highly pathogenic avian

influenza (H5N1) among commercial and backyard poultry flocks in South Carolina, United States. *Preventive veterinary medicine*, 110(3), 510-524.

- [45] Arino, J., Brauer, F., Van Den Driessche, P., Watmough, J., y Wu, J.(2008). A model for influenza with vaccination and antiviral treatment. *Journal of theoretical biology*, 253(1), 118-130.
- [46] Qiu, Z., y Feng, Z.(2010). Transmission dynamics of an influenza model with vaccination and antiviral treatment. *Bulletin of mathematical biology*, 72(1), 1-33.
- [47] Lee, S., Chowell, G., y Castillo, C.(2010). Optimal control for pandemic influenza: the role of limited antiviral treatment and isolation. *Journal of Theoretical Biology*, 265(2), 136-150.
- [48] Eveler, A., Grahel, T., Kenyon, A., y Richardson, J.(2015). Optimizing the allocation of vaccines in the presence of multiple strains of the influenza virus. *Rose-Hulman Undergraduate Mathematics Journal*, 16(1), 7.
- [49] Wu, J., Wein, L., y Perelson, A.(2005). Optimization of influenza vaccine selection. *Operations Research*, 53(3), 456-476.
- [50] Medlock, J., y Galvani, A.(2009). Optimizing influenza vaccine distribution. *Science*, 325(5948), 1705-1708.
- [51] Chowell, G., Viboud, C., Wang, X., Bertozzi, S., y Miller, M.(2009). Adaptive vaccination strategies to mitigate pandemic influenza: Mexico as a case study. *PLoS One*, 4(12), e8164.
- [52] Rodrigues, H.(2014). Optimal control and numerical optimization applied to epidemiological models. *arXiv preprint arXiv:1401.7390*..
- [53] Tuite, A., Fisman, D., Kwong, J., y Greer, A.(2010). Optimal pandemic influenza vaccine allocation strategies for the Canadian population. *PloS one*, 5(5), e10520.
- [54] Saleewong, T., Suwanlertlum, S., y Kruekaew, H., Arunpermporn, D.(2015). Optimizing Influenza Vaccine Allocation in Thailand. *Congress on Electrical Engineering and*

*Computer Systems and Science (EECSS 2015)*. Congreso llevado a cabo en Barcelona, Spain.

- [55] Lee, J., Kim, J., y Kwon, H. D.(2013). Optimal control of an influenza model with seasonal forcing and age structure. *J Theor Biol*, 317(310), e20.
- [56] Mylius, S., Hagenaars, T., Lugnér, A., y Wallinga, J.(2008). Optimal allocation of pandemic influenza vaccine depends on age, risk and timing. *Vaccine*, 26(29), 3742-3749.
- [57] OMS:Organización Mundial de la Salud.(2017).Recuperado de: Recuerado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/>
- [58] Rodriguez, M.(2016). Matemáticas aplicadas a la biología.*UNIÓN, Revista Iberoamericana de Educación Matemática*, (45), 117-131.
- [59] Hernández, M.(2014). Vacunación óptima para un modelo SIRS. *Revista de Educación Matemática*, 29(2).
- [60] Secretaría de Salud San Juan de Pasto.(2016-2019).Pasto educado constructor de paz. Disponible en: [http://www.saludpasto.gov.co/index.php?option=com\\_content&view=article&id=53&Itemid=62](http://www.saludpasto.gov.co/index.php?option=com_content&view=article&id=53&Itemid=62)
- [61] Instituto Departamental de Nariño.(2017). *Manual Técnico Administrativo del PAI*.
- [62] Fleming, W., y Rishel, R.(2012). *Deterministic and stochastic optimal control (Vol. 1)*. Springer Science y Business Media.