

**EL AISLAMIENTO COMO MEDIDA DE CONTROL ANTE LA
PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA INFLUENZA TIPO A EN SAN
JUAN DE PASTO**

**MÓNICA JANNETH DÍAZ MONCAYO
DANIEL ALFONSO ASCUNTAR ROJAS**

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

2017

**EL AISLAMIENTO COMO MEDIDA DE CONTROL ANTE LA
PREVALENCIA DEL VIRUS DE LA INFLUENZA TIPO A EN SAN
JUAN DE PASTO**

**MÓNICA JANNETH DÍAZ MONCAYO
DANIEL ALFONSO ASCUNTAR ROJAS**

**Trabajo presentado como requisito parcial para optar al título de
Licenciado en Matemáticas**

Asesores

**Eduardo Ibargüen Mondragón
Doctor en Matemáticas
Kernel Enrique Prieto Moreno
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^{ro} del Acuerdo No. 324 de octubre 11 de 1996 emanado por el Honorable Consejo Directivo de la Universidad de Nariño.

Nota de Aceptación

Eduardo Ibargüen Mondragón
Presidente de Tesis

Kernel Enrique Prieto Moreno
Presidente de Tesis

Luis Eduardo López
Jurado

German Marcillo Hernández
Jurado

*Este trabajo está dedicado a:
Mi madre Justina Jael Rojas, a mi padre Luis Fernando Ascuntar y a mis hermanos
por apoyarme en toda mi carrera.
Daniel Ascuntar*

*Este trabajo está dedicado a:
Mi madre Zoila Moncayo Ordoñez, mi padre Marco Díaz Arciniegas y mis hermanos
Daniela Díaz y Manuel Díaz que siempre me han brindado su apoyo incondicional.
Mónica Díaz*

Agradecimientos

Principalmente agradecemos a nuestros padres que nos brindaron su apoyo incondicional en cada uno de los pasos del desarrollo de nuestra carrera y de nuestra vida. En especial, agradecemos a nuestros asesores el Dr. Eduardo Ibargüen Mondragón y Dr. Kernel Prieto Moreno por su tiempo dedicado y por todas sus recomendaciones que nos permitieron concluir este trabajo.

También queremos agradecer a todos nuestros amigos, compañeros y familiares, en particular a nuestro hermanos que nos apoyaron y que siempre creyeron en nosotros. De igual manera agradecemos a la Universidad de Nariño y al Departamento de Matemáticas y Estadística por apoyarnos en las prácticas y demás procesos académicos.

Para finalizar, agradecemos a las entidades de salud pública de San Juan de Pasto, en especial al Instituto Departamental de Salud por sus aportes para la realización de este trabajo.

Resumen

En este trabajo se formula un modelo tipo *SEIR* que intenta describir la dinámica de transmisión del virus de la influenza A en la ciudad de San Juan de Pasto. En el análisis cualitativo del modelo se estudia las condiciones de existencia y estabilidad de los puntos de equilibrio. A partir de este análisis se formula un problema de control óptimo considerando el aislamiento como una estrategia de control. Los resultados cualitativos y numéricos del problema de control sugiere que bajo ciertas condiciones el aislamiento es una buena estrategia para controlar la propagación de la enfermedad.

Palabras claves: *Influenza, modelo SEIR, teoría de control, aislamiento.*

Abstract

In this work is formulated a *SEIR* type model that intends to describe the dynamic of transmission of the influenza A virus in the city of San Juan de Pasto. In the qualitative analysis of the model is studied the conditions of existence and stability of the equilibrium points. As of this analysis is formulated an optimal control problem considering insolation as a control strategy. The technical and numerical results of the control problem suggest that under certain conditions insolation is a good strategy to control the spread of the disease.

Key words: *Influenza, optimal control, insolation, SEIR model.*

Índice general

Resumen	VI
Introducción	x
1. Objetivos	1
1.1. Objetivo general	1
1.2. Objetivos específicos	1
2. Preliminares	2
2.1. Preliminares epidemiológicos	2
2.1.1. Estructura viral	2
2.1.2. Clasificación de los virus de la influenza	2
2.1.3. Síntomas	3
2.1.4. Replicación	4
2.2. Preliminares matemáticos	6
2.2.1. Sistemas Lineales homogéneos con coeficientes constantes	6
2.2.2. Teorema fundamental de existencia y unicidad	7
2.2.3. Teoría de Estabilidad	8
2.2.4. Teoría de control	9
2.2.5. Existencia de control óptimo	12
2.2.6. Planteamiento del principio de Pontryagin	15
2.3. Método Numérico	18
3. Clasificación de artículos	21
3.1. Modelo tipo <i>SIR</i>	21
3.2. Modelo tipo <i>SEIR</i>	23
3.3. Modelo <i>SAIR</i>	24
4. Formulación del modelo	25
5. Análisis de Existencia de las Soluciones de Equilibrio	27
6. Conjunto de interés biológico	32

7. Estabilidad	34
7.1. Estabilidad del punto de equilibrio trivial	34
7.2. Estabilidad del equilibrio endémico	36
7.3. Estabilidad del punto de equilibrio P_2	37
8. Teoría de control	39
8.1. Formulación del problema de control	39
8.2. Existencia del control óptimo	41
8.3. Deducción de una solución óptima	45
8.4. Sistema optimal	48
8.5. Simulaciones numéricas del problema del control óptimo	48
8.5.1. Simulación 1	48
8.5.2. Simulación 2	50
Conclusiones	52
Apéndice	54
.1. Desigualdad	54
.2. Estabilidad del equilibrio endémico	55
.3. Estabilidad del punto de equilibrio P_2	56
Referencias	58

Introducción

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda y altamente contagiosa que se conoce como “gripe” [51]. Este virus se clasifica en tres tipos, influenza A, B y C; según las organizaciones encargadas de la salud pública se ha considerado que el virus tipo A se propaga rápidamente y puede producir epidemias [47, 54]. El virus de la influenza se transmite de persona a persona por contacto o vía aérea, generalmente los síntomas más comunes son fiebre, dolor del cuerpo, decaimiento, congestión nasal, entre otros y se presentan al cabo de 1 a 7 días [54, 56].

La tasa de ataque anual de la gripe a nivel mundial es del 5 % a 10 % en adultos, y del 20 % a 30 % en niños. La enfermedad es causa de hospitalización y muerte, sobre todo en los grupos de alto riesgo (niños muy pequeños, ancianos y enfermos crónicos). Estas epidemias anuales causan en todo el mundo de 3 a 5 millones de casos de enfermedad grave y de 250000 a 500000 muertes [28, 43].

La influenza estacional afecta a la población en cualquier estación del año, pero tiene una mayor incidencia en los meses de invierno, lo que hace indispensable la observación del comportamiento de este virus en regiones tropicales [43].

Entre los factores que más incide en la propagación del virus en Colombia están el clima cambiante, la polución y la falta de cuidados; San Juan de Pasto es una de las ciudades que posee drásticos cambios de clima debido a su localización geográfica y por esto se ve un incremento en los casos de infección respiratoria aguda [17]. No existen datos exactos acerca de la proporción de individuos infectados con el virus de la influenza A, ya que no todos los casos son registrados, pero podemos hablar de un alto número de personas que ingresan a un centro de salud debido a una gripe. Según el Instituto Departamental de Salud de Nariño (IDSN) la influenza tipo A, aunque no presenta casos de mortalidad, presenta una tasa alta de morbilidad, además de causar complicaciones en pacientes con enfermedades respiratorias graves. Este instituto es el encargado de recolectar las diferentes muestras de pacientes que presentan una sintomatología similar a la gripe. Estas muestras se envían al laboratorio de salud pública donde se les aplica el respectivo análisis con el fin de verificar si el paciente tiene o no el virus de la influenza A. No todos los individuos son analizados, solamente aquellos que presentan síntomas graves o que tienen otras enfermedades respiratorias y podrían agravarse con una gripe, por este motivo, para las simulaciones numéricas de este trabajo se toman datos hipotéticos.

Por ello, es de indudable importancia dotar al gestor sanitario de herramientas que permitan predecir el comportamiento de la propagación de una enfermedad infecciosa, de manera que a partir de las mismas se pueden establecer y simular estrategias de control [11]. Algunas estrategias más

relevantes son: la vacuna, tratamiento (antibióticos), aislamiento, vigilancia de la infección, entre otros [35, 1, 41].

Hoy en día, el estudio de los modelos matemáticos no solo ayuda a la parte epidemiológica si no también en otras áreas como lo son la biología, fisiología, medicina, entre otras; dichos modelos nos permiten describir, explicar y predecir fenómenos y en algunos casos se convierten en una herramienta para la toma de decisiones en epidemiología (generalmente cuando se habla de enfermedades infecciosas). Hay que tener en cuenta que los modelos son independientes de los datos numéricos puesto que se definen según el contexto donde se vaya a trabajar [23]. En la modelación matemática aplicada a la epidemiología se ha desarrollado una serie de modelos fundamentales como el SI , SIR , SIS , $SEIR$ que ayudan a estimar el comportamiento de la propagación de un virus, donde la población se divide en función de su situación epidemiológica, susceptibles (S), expuestos (E), infecciosos (I) y recuperados (R), por lo que los movimientos entre los compartimentos son especificados mediante ecuaciones diferenciales; este modelo puede desempeñar un papel importante en la construcción y prueba de hipótesis, así como planificar, ejecutar y evaluar los programas de detección, prevención y el control de ésta enfermedad [21].

Hay que tener en cuenta que en algunos casos, modelar un contexto específico no es suficiente, hace falta establecer una medida de control, especialmente cuando hablamos de brotes epidémicos. Es aquí donde se hace necesario el estudio de la teoría de control óptimo, en la cual se refleja el estado actual del desarrollo del cálculo variacional. Así, resolver el problema de control óptimo significa hallar una función de control que minimice el índice de rendimiento [49].

Por esta razón se plantea la siguiente pregunta ¿Cómo minimizar el número de infectados por el virus de la influenza tipo A en la ciudad de San Juan de Pasto utilizando la variable de control aislamiento?

Capítulo 1

Objetivos

1.1. Objetivo general

Optimizar mediante la variable de control aislamiento el comportamiento del virus de la influenza tipo A en la ciudad San Juan de Pasto, utilizando un modelo matemático referente a los sistemas dinámicos definidos en ecuaciones diferenciales.

1.2. Objetivos específicos

1. Realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica vinculada al caso de la epidemiología de la influenza A, que contemple el desarrollo del aspecto epidemiológico y del modelado matemático.
2. Definir un problema de control a partir de la modificación de un modelo de transmisión de la influenza A obtenido de la revisión bibliográfica, que contemple la estrategia de control aislamiento.
3. Realizar el análisis del problema de control y simulaciones numéricas a partir de las revisiones bibliográficas.

Capítulo 2

Preliminares

En esta sección se introduce conceptos referentes al virus de la influenza.

2.1. Preliminares epidemiológicos

La influenza es una enfermedad respiratoria aguda y altamente contagiosa comúnmente conocida como “gripe”, causada por la infección de un grupo de ortomixovirus conocidos como virus de la influenza [51].

2.1.1. Estructura viral

El virus de influenza tiene forma esférica, formado por una envoltura y una nucleocápside que contiene el genoma viral, ARN y proteínas de empaquetamiento llamadas nucleoproteínas [56], con las que penetra en las células de un organismo sano. La envoltura del virus está constituida por una capa lipídica con composiciones similares a la de la célula huésped, y tres proteínas de superficie, hemaglutinina (HA), neuraminidasa (NA) y la proteína de membrana (M2), y su cara interna se reviste de la proteína de la matriz (M1). Los virus A y B contienen ocho segmentos de genes discretos, mientras que los virus de la influenza C contiene siete, y carecen de un gen de la neuraminidasa [52, 47, 4].

2.1.2. Clasificación de los virus de la influenza

- **Tipo A.** Los virus de influenza A infectan a los seres humanos como también a una amplia variedad de animales como: aves, cerdos, caballos y otros mamíferos [52, 46], algunas de las cepas¹ de la gripe son de especies específicas, pero las nuevas cepas pueden propagarse a otras

¹Cepa es el conjunto de microorganismos ya sean bacterias o virus, que se desarrollan a partir de una colonia inicial que comparten ciertas características fisiológicas, bioquímicas y genéticas.

especies animales y transmitir a los humanos [45], donde las aves acuáticas y salvajes son el principal reservorio natural de los subtipos conocidos de la influenza A [19].

La gripe A tiene varios subtipos, que se caracterizan por una combinación de la hemaglutinina (HA), de los cuales 16 son conocidos y 9 subtipos de neuraminidasa (NA) que codifican las proteínas de la envoltura o la superficie del virus [15]. De los 16 subtipos de HA, seis se han encontrado en un número significativo de infecciones humanas (H1, H2, H3, H5, H7 y H9). Sin embargo, sólo tres subtipos de HA (H1, H2, H3) participan en la unión del virus a la célula, y dos subtipos de NA (N1, N2) son fundamentales para la penetración del virus, los cuales han causado pandemias en los seres humanos [47, 54].

- **Tipo B.** Los virus de influenza B tienen una gama de huéspedes muy limitada, infecta casi exclusivamente a los seres humanos, de hecho los únicos animales susceptibles a la gripe B son la foca y el hurón [29]. Los virus de la influenza B no muestran variación antigénica pues existen pocos virus relacionados en los animales [4]. En general se les asocia con epidemias menos graves que los virus de tipo A, incluso no están categorizados dentro de subtipos, por lo que pueden causar epidemias humanas, pero no llegar a pandemias [38].
- **Tipo C.** La influenza de tipo C muestra una estabilidad antigénica y sólo produce enfermedad leve en individuos inmunodeficientes [4], aunque puede causar infecciones de las vías respiratorias inferiores, como bronquitis y neumonía [22], y por lo general es menos frecuente que los otros dos tipos [32]. El genoma del virus de la gripe C consta de siete segmentos de ARN, que codifican tres proteínas de polimerasa (PB2, PB1, y P3), la hemaglutinina-esterasa (HE), nucleoproteína (NP), matriz de proteína (M1), y dos proteínas no estructurales (NS1 y NS2) [22, 20].

La diferencia principal entre los géneros radica en las variaciones antigénicas en la proteína de la matriz y de la nucleoproteínas que se utilizan para la caracterización del virus y que son específicas para cada género [13]. Los virus de tipo B y C de la gripe se presentan casi exclusivamente en los seres humanos, aunque los virus de influenza C se han presentado en cerdos y perros [51].

2.1.3. Síntomas

Generalmente los síntomas que provoca el virus de la influenza al entrar en contacto con una persona se presentan al cabo de 1 a 7 días, comúnmente al segundo o tercer día. Uno de los primeros síntomas es la fiebre entre $39^{\circ}C$ y $44^{\circ}C$, aunque hay que tener en cuenta que los adultos presentan una fiebre más baja que los niños. Además de la fiebre, una persona puede sufrir de todos o algunos de los siguientes síntomas:

- Dolores en el cuerpo.

- Escalofríos.
- Mareos.
- Enrojecimiento de la cara.
- Dolor de cabeza.
- Decaimiento.
- Náuseas y vómitos.
- Congestión nasal o rinorrea.

Entre el segundo y el cuarto día de la enfermedad, los síntomas mencionados comienzan a desaparecer pero surgen otros como:

- Tos seca.
- Aumento de los síntomas respiratorios.
- Estornudo.
- Dolor de garganta.

En los últimos días, es decir, entre el cuarto y séptimo día, estos síntomas empiezan a desaparecer a excepción de la tos y el cansancio que pueden durar semanas. Hay que tener en cuenta que existen pacientes con este virus que no presentan fiebre, pero sí los demás síntomas. La influenza puede empeorar otras enfermedades como lo son el asma, los problemas respiratorios, entre otras [54, 56].

2.1.4. Replicación

Replicación del virus en el portador:

1. El virus de la influenza entra a través del contacto o por vía aérea.
2. Penetra la capa mucosa del tracto respiratorio y se da vía hasta llegar a la célula del epitelio columnar del tracto respiratorio, donde hay una vinculación del antígeno viral HA y la galactosa del ácido siálico de la célula hospedera.
3. Endocitosis del virus.
4. Absorción de la vesícula endocítica mientras se dirige al interior de la célula por la entrada de protones (H^+) y modificaciones en la membrana. Aquí participa la molécula del virus M2.

5. Libramiento de los genes virales al citoplasma celular.
6. El núcleo celular recibe el ARN.
7. La célula hospedera produce nuevas partículas del virus.

La replicación del virus es bastante defectuosa, ya que la partícula al hacer la duplicación del ARN no lo logra realizar de forma efectiva, lo que conlleva en el caso de los animales a que el virus sufra una mutación en el genoma viral y produzca alteraciones en la hemaglutinina, neuraminidasa o la proteína M1. Así haciendo que genoma viral sea más efectivo o menos inefectivo cuando sufre estos cambios. En el caso de los humanos, el virus siempre está realizando pequeñas mutaciones lo que genera que el portador siempre sea susceptible a este [50, 56].

Los antígenos del virus (NA) y (HA) se ligan a ciertas moléculas que existen en la superficie de la célula sana y hacen pasar la carga genética del virus, provocando así la infección [19]. Lo que distingue a la Influenza de otros patógenos virales es que las glucoproteínas, neuraminidasa y hemaglutinina cambian engendrando nuevas cepas del virus que son el mecanismo para su adaptación y supervivencia [15].

La infección se transmite de persona a persona, principalmente por medio de aerosoles que contienen virus y que se generan por la tos, el estornudo de individuos enfermos, e infectan a las células superficiales del epitelio respiratorio del receptor [13]. No existe un tratamiento específico para el individuo infectado, este dependerá de la descripción del doctor.

El virus de la influenza ha causado pandemias con alta mortalidad [56], como: la pandemia H1N1 en 1918, conocida como la influenza española, que fue uno de los hechos más fatales registrados en la historia de la medicina, causando más de veinte millones de muertes en el mundo [7], la gripe asiática H2N2 en el año 1957, la gripe H3N2 de Hong Kong en el año 1968 las cuales se asociaron con un aumento moderado de mortalidad, y la más reciente la gripe H1N1 en el 2009 [25, 48], todas estas pandemias provocaron gran impacto en los campos de salud pública y economía [25, 56].

A pesar del uso de vacunas para su control, las epidemias invernales continúan mostrando un alto impacto en la población mundial. El análisis de las características del virus, de la influenza y de la enfermedad desde perspectivas históricas y contemporáneas es fundamental para definir estrategias adecuadas para su prevención y control, ya que por sus características de distribución y variación genética la influenza no representa una enfermedad erradicable [13].

2.2. Preliminares matemáticos

Los conceptos básicos para el desarrollo de este proyecto se obtuvieron del libro *Optimal Control And Itroduction to the Theory with Applications de Leslie M. Hocking* [16], *Diferential Equations and Dynamical Systems* [31] y *Modelado de transmisión de la malaria con una fuerza de infección no convencional y transmisión vertical* [24], a continuación se presentan los conceptos básicos y teoremas necesarios a considerar.

2.2.1. Sistemas Lineales homogéneos con coeficientes constantes

Se considera los sistemas lineales de ecuaciones diferenciales ordinales de la forma

$$\dot{x} = Ax,$$

donde $x \in \mathbb{R}^n$, A es una matriz $n \times n$.

Con la condición inicial $x(0) = x_0$, la solución del sistema lineal está dado por

$$x(t) = e^{At} x_0,$$

donde e^{At} es una función de matriz $n \times n$ definida por series de Taylor.

Teorema 2.1 (Teorema fundamental para sistemas lineales). *Sea A una matriz $n \times n$. El teorema fundamental de sistemas lineales establece que, para $x_0 \in \mathbb{R}^n$ el problema de valores iniciales*

$$\begin{aligned} \dot{x} &= Ax \\ x(0) &= x_0, \end{aligned}$$

tiene una única solución para todo $t \in \mathbb{R}$ la cual está dada por

$$x(t) = e^{At} x_0.$$

Definición 2.1. Sea A una matriz $n \times n$. Entonces para $t \in \mathbb{R}$,

$$e^{At} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{A^k t^k}{k!},$$

para una matriz $n \times n$, e^{At} es una matriz $n \times n$ que puede ser computarizada en términos de los valores propios y vectores propios de A .

2.2.2. Teorema fundamental de existencia y unicidad

Sea un sistema no lineal autónomo de ecuaciones diferenciales ordinarias

$$\dot{x} = f(x), \quad (2.1)$$

bajo la hipótesis que $f \in C^1(E)$, donde E es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n .

Definición 2.2. Sea $f \in C(E)$ donde E es un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n . Entonces $x(t)$ es una solución de la ecuación diferencial (2.1) en un intervalo I si $x(t)$ es diferenciable en I y si para todo $t \in I$, $x(t) \in E$ y

$$x'(t) = f(x(t)).$$

Y dado $x_0 \in E$, $x(t)$ es una solución del problema de valores iniciales

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) \\ x(t_0) &= x_0, \end{aligned}$$

en un intervalo I si $t_0 \in I$, $x(t_0) = X_0$ y $X(t)$ es una solución de la ecuación diferencial (2.1) en el intervalo I .

Definición 2.3. Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n . Una función $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$ se dice que satisface la condición de Lipschitz en E si hay una constante positiva K tal que para todo $x, y \in E$

$$|f(x) - f(y)| \leq K |x - y|.$$

Se dice que la función f es localmente Lipschitz en E si para cada punto $x_0 \in E$, existe una ϵ -vecindad de x_0 , $N_\epsilon(X_0) \subset E$ y una constante $K_0 > 0$ tal que para todo $x, y \in N_\epsilon(X_0)$ se cumple que

$$|f(x) - f(y)| \leq K_0 |x - y|.$$

Lema 2.1. Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n y sea $f : E \rightarrow \mathbb{R}^n$. Entonces, si $f \in C^1(E)$, f es localmente Lipschitz en E .

Teorema 2.2 (Teorema fundamental de existencia y unicidad.). Sea E un subconjunto abierto de \mathbb{R}^n conteniendo a x_0 y asumiendo que $f \in C^1(E)$. Entonces existe un $a > 0$ tal que el problema de valores iniciales

$$\begin{aligned} \dot{x} &= f(x) \\ x(t_0) &= x_0, \end{aligned}$$

tiene una única solución $x(t)$ en un intervalo $[-a, a]$.

2.2.3. Teoría de Estabilidad

Sea $w_j = u_j + iv_j$; una generalización de un vector propio de la matriz (real) A correspondiente a un valor propio $\lambda_j = a_j + ib_j$. Note que si $b_j = 0$ entonces $v_j = 0$. Y sea

$$B = \{u_1, \dots, u_k, u_{k+1}, v_{k+1}, \dots, u_m, v_m\},$$

una base de \mathbb{R} con $n = 2m - k$.

Definición 2.4. Sea $\lambda_j = a_j + ib_j$, $w_j = u_j + iv_j$ y B como se describió anteriormente. Entonces

$$E^s = \text{Span} \{u_j, v_j | a_j < 0\}$$

$$E^c = \text{Span} \{u_j, v_j | a_j = 0\}$$

y

$$E^u = \text{Span} \{u_j, v_j | a_j > 0\},$$

donde E^s, E^c y E^u son los subespacios de \mathbb{R}_n abarcados por los partes reales e imaginarias de la generalización del vector propio w_j correspondientes a los valores propios λ_j con partes reales negativas, cero y positivas respectivamente.

Definición 2.5. Un subespacio $E \subset \mathbb{R}_n$ se dice que es invariante con respecto al flujo $e^{At}: \mathbb{R}_n \rightarrow \mathbb{R}_n$ si $e^{At}E \subset E$ para todo $t \in \mathbb{R}_n$.

Lema 2.2. Sea E la generalización de espacios propios de A correspondientes a un valor propio λ . Entonces $AE \subset E$.

Teorema 2.3. Sea A una matriz real $n \times n$. Entonces

$$\mathbb{R}_n = E^s \oplus E^u \oplus E^c,$$

donde E^s, E^u y E^c los subespacios estables, inestables y central del sistema lineal mencionado anteriormente respectivamente. Además, E^s, E^u y E^c son invariantes con respecto a el flujo de e^{At} del sistema lineal $\dot{x} = Ax$ respectivamente.

Teorema 2.4 (Criterio de Routh-Hurwitz.). Sea $F(z) = z^n + a_1 z^{n-1} + \dots + a_n$ un polinomio con coeficientes reales. Entonces todos los ceros de $F(z)$ tienen parte real negativa si, y sólo si, todos los determinantes de las matrices diagonales principales de la matriz

$$J = \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & a_1 & \cdots & 0 \\ a_7 & a_6 & a_5 & a_4 & a_3 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \cdots & a_n \end{pmatrix},$$

son positivos, es decir:

$$\begin{aligned} D_1 &= a_1 > 0, \\ D_2 &= \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{pmatrix} > 0, \\ D_3 &= \det \begin{pmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{pmatrix} > 0, \dots \end{aligned}$$

Así, se siguen los siguientes criterios:

- Para $z^2 + a_1z + a_2$ es $a_1 > 0$, $a_2 > 0$.
- Para $z^3 + a_1z^2 + a_2z + a_3$ es $a_1 > 0$, $a_1a_2 - a_3 > 0$ y $a_3 > 0$.
- Para $z^4 + a_1z^3 + a_2z^2 + a_3z + a_4$ es $a_1 > 0$, $a_1a_2 - a_3 > 0$ y $(a_1a_2 - a_3)a_3 - a_1^2a_4 > 0$.

2.2.4. Teoría de control

Se considera a continuación los elementos esenciales para el planteamiento del control óptimo.

Definición 2.6. Sea U un conjunto cerrado de \mathbb{R}^m ; t , x , u variables respectivamente de \mathbb{R}^1 , \mathbb{R}^n , \mathbb{R}^m ; $f(x, t, u)$ una función vectorial

$$f : \mathbb{R}^1 \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^m \rightarrow \mathbb{R}^n,$$

continua y con derivadas parciales continuas con respecto a la coordenada x .

Definición 2.7. Sea $\phi(t_0, t_1, x_0, x_1)$ una función vectorial

$$\phi : \mathbb{R}^1 \times \mathbb{R}^1 \times \mathbb{R}^n \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^k,$$

de clase C^1 .

Definición 2.8. Sea \mathcal{U} un conjunto de funciones continuas a trozos $u(t)$ con valores en U , cada función $u(t)$ es definida sobre un intervalo $[t_0, t_1]$, la cual puede cambiar para diferentes elementos de \mathcal{U} . Una función $u(t)$ en U será llamada control. El conjunto U de controles se asumirá que cumple con las siguientes propiedades. Si $u(t)$ definida sobre $t_0 \leq t \leq t_1$ está en \mathcal{U} y para $i = 1, \dots, p$, $v_i \in U$ y $\tau_i - h_i < t \leq \tau_i$ son intervalos que no se solapan e intersectan $[t_0, t_1]$, luego

$$\tilde{u}(t) = \begin{cases} v_i & \text{si } \tau_i - h_i < t \leq \tau_i; \\ u(t) & \text{si } t \in [t_0, t_1] \text{ y } \notin \tau_i - h_i < t \leq \tau_i, \exists i. \end{cases}$$

Definición 2.9. Para un control $u(t)$ definido en $[t_0, t_1]$ la solución $x(t)$ de la ecuación diferencial

$$\dot{x} = f(t, x(t), u(t)), \quad (2.2)$$

en el intervalo $[t_0, t_1]$ con condición inicial $x(t_0) = x_0$ será llamada la trayectoria correspondiente al control $u(t)$ y la condición inicial x_0 . El valor de $x(t)$ en el tiempo t es llamado estado del sistema en el tiempo t . La ecuación (2.2) es llamada ecuación de movimiento del sistema.

Definición 2.10. La primera componente de ϕ evaluada en $(t_0, t_1, x(t_0), x(t_1))$ donde $x(t)$ es una solución de (2.2)

$$\phi_1(t_0, t_1, x(t_0), x(t_1)), \quad (2.3)$$

es el índice de rendimiento o criterio de rendimiento del sistema. Para indicar la dependencia del rendimiento en el estado inicial $x_0 = x(t_0)$ y el control $u(t)$ se denota el índice de rendimiento o función de costo dado en (2.3) por

$$J(x_0, u) = \phi_1(t_0, t_1, x(t_0), x(t_1)). \quad (2.4)$$

Las siguientes $k - 1$ componentes de ϕ se definen a través de las ecuaciones

$$\phi_j(t_0, t_1, x(t_0), x(t_1)) = 0 \quad j = 2, \dots, k, \quad (2.5)$$

condiciones finales para las trayectorias del sistema.

Definición 2.11. Una pareja (x_0, u) de una condición inicial x_0 y un control $u = u(t)$ es llamada factible si existe una solución $x(t)$ de (2.2) en $[t_0, t_1]$ con condición inicial $x(t_0) = x_0$ y las condiciones finales (2.5) son satisfechas por $x(t)$. F denota la clase de parejas factibles (x_0, u) .

Controlabilidad.

Sea un sistema definido por un vector de estado \mathbf{x} , $n - dimensional$ y una variable de control $m - dimensional$ \mathbf{u} , con ecuaciones de estado de forma

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad \mathbf{x}(0) = \mathbf{x}^0, \quad (2.6)$$

donde f es continuamente diferenciable en \mathbf{x} y \mathbf{u} . Consideremos controlabilidad en el origen, de tal manera que el estado objetivo es $\mathbf{x} = 0$, y supongamos que $\mathbf{f}(0, 0) = 0$. Esto asegura que, una vez alcanzado el objetivo, es posible permanecer ahí aun desconectando todos los controles.

Puesto que el tiempo t no se está de forma explícita en (2.6), tenemos un problema autónomo y podemos elegir el momento inicial como cero.

Definición 2.12. El conjunto \mathcal{U} de todos los controles admisibles consiste de funciones integrables sobre t , 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 $|u_i(t)| \leq 1, i = 1, \dots, m$ y $\mathbf{u} \in \mathcal{U}_{bb}$ (bang-bang) si $|u_i| = 1$.

Definición 2.13. El conjunto controlable en un tiempo t_1 es el conjunto de estados iniciales \mathbf{x}^0 que pueden ser llevados al origen en un tiempo t_1 usando un control admisible, el cual se denota por $\mathcal{C}(t_1, \mathcal{U}, \mathbf{0})$ o simplemente por $\mathcal{C}(t_1)$. El conjunto controlable \mathcal{C} es el conjunto de todos los puntos que pueden ser conducidos al origen en un tiempo finito, tal que $\mathcal{C} = \bigcup_{t_1 \geq 0} \mathcal{C}(t_1)$.

Un sistema es completamente controlable, cuando todos los estados iniciales son controlados en el origen es decir $\mathcal{C} = \mathbb{R}^n$ y se tienen los siguientes resultados:

1. Si $\mathbf{x}^0 \in \mathcal{C}$ y si y es un punto en la trayectoria de \mathbf{x}^0 a $\mathbf{0}$, entonces $y \in \mathcal{C}$.
2. \mathcal{C} es un conjunto arco-conexo.
3. Si $t_1 \leq t_2$, entonces $\mathcal{C}(t_1) \subset \mathcal{C}(t_2)$.
4. \mathcal{C} es un conjunto abierto si y sólo si $\mathbf{0} \in \text{Int}(\mathcal{C})$.

Definición 2.14. Sea el sistema lineal

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = A\mathbf{x} + B\mathbf{u}, \quad (2.7)$$

con $A_{n \times n}$ y $B_{n \times m}$ matrices constantes, decimos que el conjunto \mathcal{U} de este sistema es completamente controlable si:

1. $\mathcal{C}(t_1)$ es un conjunto simétrico y convexo.
2. \mathcal{C} es simétrico y convexo.

Definición 2.15. La matriz de controlabilidad M es una matriz de n -filas y mn -columnas formada por la matriz B de tamaño $n \times m$ y su producto con las potencias de la matriz cuadrada A de tamaño n . Se define como:

$$M_{n \times nm} = [B \ AB \ \dots \ A^{n-1}B].$$

A partir de la matriz se pueden obtener condiciones que garantizan la existencia de sistemas totalmente controlables, estas condiciones son establecidas en términos del rango de la matriz de controlabilidad M , y los valores propios de A .

1. $\mathbf{0} \in \text{Int}(\mathcal{C})$ si y sólo si el $\text{rango}M = n$.
2. Si el $\text{rango}M = n$, y $\mathbf{u} \in \mathcal{U}_u, \mathcal{C} = \mathbb{R}^n$.

3. Si el $\text{rango}M = n$, $\mathbf{u} \in \mathcal{U}_b$, y $\text{Re}\lambda_i \leq 0$ para cada valor propio λ_i de A , entonces $\mathcal{C} = \mathbb{R}^n$.
4. Si el $\text{rango}M = n$, $\mathbf{u} \in \mathcal{U}_b$, y si A tiene un valor propio con parte real positiva, entonces $\mathcal{C} \neq \mathbb{R}^n$.

Definición 2.16 (Conjunto alcanzable). Se define el conjunto alcanzable $\mathbb{R}(t_1, \mathbf{x}^0)$ como el conjunto de puntos que son alcanzados desde un punto inicial \mathbf{x}^0 en un tiempo t_1 .

Definición 2.17 (Principio bang-bang). Este principio establece que todos los puntos que son alcanzables mediante el uso de controles acotados son alcanzables utilizando controles bang-bang. En otras palabras,

$$\mathbb{R}(t_1, \mathbf{x}^0) \text{ con } \mathbf{u} \in \mathcal{U}_b = \mathbb{R}(t_1, \mathbf{x}^0) \text{ con } \mathbf{u} \in \mathcal{U}_{bb}.$$

2.2.5. Existencia de control óptimo

Teorema 2.5 (Existencia de solución óptima). *Existe una solución de tiempo óptimo del problema de control para el sistema lineal.*

Teorema 2.6 (Teorema de Heine-Borel). *Sea F un recubrimiento abierto de un conjunto $S \in \mathbb{R}^n$, cerrado y acotado. Entonces existe una subcolección finita de un subconjunto cerrado y acotado en un intervalo cerrado y acotado, que también recubre a S ([2]).*

Definición 2.18 (Conjunto convexo). Se dice que un conjunto $S \subset \mathbb{R}^n$ es convexo si para cualquier par de puntos x, y en S y para cualquier $\theta \in [0, 1]$ se cumple que

$$z = \theta x + (1 - \theta)y,$$

y está en S .

Definición 2.19 (Función convexa). Sea $S \subset \mathbb{R}^n$ un conjunto convexo no vacío y sea $f : S \rightarrow \mathbb{R}$. Se dice que f es convexa en S si y solo si

$$f[\theta x + (1 - \theta)y] \leq \theta f(x) + (1 - \theta)f(y), \quad (2.8)$$

para todo x, y en S y todo $\theta \in [0, 1]$.

Teorema 2.7. *Toda combinación lineal finita con coeficientes positivos de funciones convexas es también una función convexa.*

Existe una relación recíproca entre el conjunto alcanzable y el controlable: si $\mathbf{x}^1 \in \mathbb{R}(t_1, \mathbf{x}^0)$, entonces $\mathbf{x}^0 \in \mathcal{C}(t_1, \mathbf{x}^1)$. Entonces todas las propiedades generales que cumple el conjunto controlable también son válidas para el conjunto alcanzable.

Ahora mostraremos como los controles extremales incluyendo el control óptimo puede ser identificado a partir del siguiente principio.

Teorema 2.8 (Principio del tiempo óptimo (PTO)). *El control $\mathbf{u}(t)$ es extremal si y sólo si existe un vector \mathbf{h} diferente de cero tal que, para todo $t \in [0, t_1]$ se satisface*

$$\mathbf{h}^T \exp(-\mathbf{A}t) \mathbf{B} \mathbf{u}(t) = \sup_{v(t) \in \mathcal{U}_b} \mathbf{h}^T \exp(-\mathbf{A}t) \mathbf{B} \mathbf{v}(t).$$

La importancia de esta afirmación es que si conocemos \mathbf{h} , entonces el PTO nos suministra una formula para calcular el control \mathbf{u} o por lo menos para obtener información útil sobre él.

Teorema 2.9 (Unicidad y Normalidad). *Existe una no unicidad trivial en el control óptimo que resulta cuando falla el principio del máximo*

$$u_i = \text{sgn}[\mathbf{h}^T \exp(-\mathbf{A}t) \mathbf{B}]_i,$$

para determinar u_i en el instante en que este cambia entre los valores extremos -1 y $+1$. Los valores en estos extremos pueden ser cambiados arbitrariamente sin afectar el tiempo óptimo o la trayectoria óptima.

Definición 2.20 (Problema Normal). Sean A y B matrices de un sistema lineal, $b^{(i)}$ la i -ésima columna de B para $i = 1, \dots, m$ y definamos las matrices $M^{(i)}$ de tamaño $n \times n$ por

$$\mathbf{M}^{(i)} = [b^{(i)} \quad Ab^{(i)} \quad A^2b^{(i)} \dots A^{n-1}b^{(i)}].$$

Las columnas de esta colección de matrices pueden ser reorganizadas para formar la matriz de controlabilidad \mathbf{M} definida anteriormente. Como habíamos visto el rango de \mathbf{M} fue asociado con la controlabilidad del sistema. En consecuencia, la normalidad del sistema es asociado con los rangos de cada una de las matrices $\mathbf{M}^{(i)}$ y decimos que el problema es normal si y sólo si $\text{rang} \mathbf{M}^{(i)} = n$, para $i = 1, \dots, m$.

Teorema 2.10. *El $\text{rang} \mathbf{M}^{(i)} = n$ si y sólo si no existe un vector \mathbf{h} diferente de cero tal que $\mathbf{h}^T \exp(-\mathbf{A}\tau) b^{(i)} = 0$ para todo $0 \leq \tau \leq t_1$.*

Teorema 2.11 (Principio de Bang-Bang). *Supongamos que $\mathbf{Q}(t)$ es una matriz $n \times n$ con elementos que son funciones integrables de t para $0 \leq t \leq 1$. Sea \mathbf{x} un vector n dimensional arbitrario para el cual existe un vector m dimensional $v(t)$, con componentes integrables que satisfacen $|v_i(t)| \leq 1$ para $0 \leq t \leq 1$, tal que*

$$\mathbf{x} = \int_0^1 \mathbf{Q}(t) \mathbf{v}(t) dt.$$

Entonces existe un vector m - dimensional $\mathbf{u}(t)$ con componentes integrables que satisfacen

$$|u_i(t)| = 1 \text{ para } 0 \leq t \leq 1 \text{ tal que } \mathbf{x} = \int_0^1 \mathbf{Q}(t) \mathbf{u}(t) dt.$$

Teorema de existencia.

Consideremos un problema de control con un sistema de ecuaciones

$$\dot{x} = f(t, x(t), u(t)); t_0 \leq t \leq t_1, \quad (2.9)$$

donde el vector $x(t) \in \mathbb{R}^n$ denota el sistema de estado y $u(t) \in U$ el control aplicado en el tiempo t . Las condiciones finales son impuestas del tipo $e \in \mathbf{S}$, donde

$$e = (t_0, t_1, x(t_0), x(t_1)), \quad (2.10)$$

y \mathbf{S} es un subconjunto de \mathbb{R}^{2n+2} . El conjunto \mathbf{S} está determinado por las ecuaciones

$$\phi_j(e) = 0 \quad j = 2, \dots, k.$$

Un índice de permanencia tomado de tipo Mayer

$$J(x_0, u) = \phi_1(e). \quad (2.11)$$

Recordar que $x(t_1)$ es determinado a través de (2.9) por la función de control u , la condición inicial (t_0, x_0) , $x_0 = x(t_0)$ y en el tiempo final t_1 .

Definición 2.21. Sea f continua; además, existen constantes positivas c_1, c_2 tal que

1. $|f(x, u)| \leq c_1(1 + |x| + |u|)$.
2. $|f(x, u) - f(y, u)| \leq c_2|x - y|(1 + |u|)$ para todo $t \in \mathbb{R}^1, x, y \in \mathbb{R}^n$ y $u \in U$.

Se admite las funciones de controles $u = u(\cdot)$ las cuales son Lebesgue integrables en $[t_0, t_1]$, en lugar de admitir solamente controles continuos a trozos. La solución de (2.9) ahora se refiere a una función $x = x(\cdot)$ satisface

$$x(t) = x(t_0) + \int_{t_0}^t f(s, x(s), u(s)) ds \quad t_0 \leq t \leq t_1. \quad (2.12)$$

La solución de (2.12) existe y es absolutamente continua en $[t_0, t_1]$. Esta es únicamente determinada por la función de control u y la condición inicial $(t_0, x(t_0))$.

Definición 2.22. Si F' denota la clase de todos los pares (x_0, u) tal que u es una función Lebesgue-integrable en un intervalo $[t_0, t_1]$ con valores U y la solución de (2.12) satisface la condición final $e \in \mathcal{S}$. Aquí $x_0 = x(t_0)$ y e es definida como en (2.10). El intervalo $[t_0, t_1]$ donde $u(t)$ está definida puede variar con la función de control u . Claramente $F \subset F'$ donde F es la clase correspondiente definida en (2.11) con u continua a trozos. Se llamará a alguna pareja $(x_0, u) \in F'$ una pareja factible.

Al afirmar la existencia del Teorema del problema de Mayer, los siguientes conjuntos juegan un papel importante. Para cada $(t, x) \in \mathbb{R}^{n+1}$ sea

$$F(t, x) = \{f(t, x, u) : u \in U\}. \quad (2.13)$$

Así $F(t, x)$ es la imagen en \mathbb{R}^n de conjunto de controles U bajo la función $f(t, x, \cdot)$. Como f es continua, $F(t, x)$ es un conjunto compacto si U es compacto.

Definición 2.23. Sea $\tilde{F}(t, x)$ de \mathbb{R}^{n+1} . Se escribe un vector $\tilde{z} \in \mathbb{R}^{n+1}$ tal que

$$\tilde{z} = (z, z_{n+1}), \text{ donde } z = (z_1, \dots, z_n) \in \mathbb{R}^n.$$

Para cada pareja $(t, x) \in \mathbb{R}^{n+1}$ sea

$$\tilde{F}(t, x) = \{\tilde{z} : z = f(t, x, u), z_{n+1} \geq L(t, x, u), u \in U\},$$

donde $\tilde{F}(t, x)$ es cerrado.

Teorema 2.12. *Suponga los supuestos de la definición (2.21), luego L es continua y además se tiene:*

1. F' no vacío.
2. U es compacto.
3. \mathcal{S} es compacto y ϕ es continuo sobre \mathcal{S} .
4. $\tilde{F}(t, x)$ es convexo para cada $(t, x) \in \mathbb{R}^{n+1}$.

Entonces existe (x_0^*, u^*) que minimiza a $J(x_0, u)$ sobre F' .

Definición 2.24. La función de costo se define por $J = \int_0^{t_1} f_0(\mathbf{x}, \mathbf{u})dt$. Y buscamos un control óptimo $u \in U$ tal que el estado del sistema pueda ser llevado desde \mathbf{x}^0 hasta \mathbf{x}^1 en el tiempo t_1 con el valor mínimo de J . La trayectoria $\mathbf{x}(t)$ usando el control óptimo es la trayectoria óptima, y el valor correspondiente de J y t_1 (si es libre) son el control y tiempo óptimo, respectivamente.

2.2.6. Planteamiento del principio de Pontryagin

Definición 2.25 (Problema básico de control óptimo como formulación de Lagrange). Un problema de control óptimo es de la forma

$$\begin{aligned} \max_{u \in U} J(x_0, u) &= \int_{t_0}^{t_1} L(t, x(t), u(t))dt \\ \dot{x}(t) &= f(t, x(t), u(t)) \quad (1,31) \\ x(t_0) &= x_0, \end{aligned} \quad (2.14)$$

mientras que $x(t_1)$ puede ser libre, lo cual significa que su valor no tiene restricciones o puede ser fijo, eso es, $x(t_1) = x_1$.

Se asume que las funciones f y L son continuamente diferenciables en cada argumento.

El principio de Pontryagin.

El principio de Pontryagin se utiliza en la teoría de control óptimo para encontrar el mejor control posible que permita llevar a un sistema dinámico de un estado a otro. A continuación se establecen unas definiciones y teoremas necesarios para la aplicación de este principio.

Definición 2.26. Considere el problema de control definido en (2.14). La función

$$H(x, u, P) = L + P \cdot f(x, u), \quad (2.15)$$

es llamada función Hamiltoniana y P es una función n-dimensional llamada función adjunta.

Teorema 2.13. Sea x_0^* una condición inicial óptima y $u^*(t)$ un control óptimo para el Problema de control (2.14), entonces existe una función adjunta diferenciable a trozos $P(t)$ tal que para todo $t \in [t_0, t_1]$ se define como

$$\max_{u \in U} H(x^*(t), u(t), P(t)) = H(x^*(t), u^*(t), P(t)), \quad (2.16)$$

para todos los controles u , donde H es la función Hamiltoniana definida en (2.15) y

$$\begin{aligned} \dot{P}(t) &= - \frac{\partial H(x^*(t), u^*(t), P(t))}{\partial x} \\ P(t_1) &= 0. \end{aligned}$$

La condición $P(t_1) = 0$ dada en el Teorema (2.13) es llamada condición de transversalidad, la cual se usa únicamente cuando el problema de control óptimo no tiene valores terminales en las variables de estado, es decir $x(t_1)$ es libre.

Definición 2.27 (Principio del Máximo de Pontryagin). Suponga que el problema (2.14) tiene una solución y un control óptimo, entonces se siguen las siguientes condiciones:

- $P_0 = -1$.
- u^* es la función control para la cual $H(x, P, u)$ tiene un supremo para todo $u \in U$, el conjunto de controles admisibles.
- Las ecuaciones de co-estado tienen una solución P^* y las ecuaciones de estado una solución x^* las cuales toman valores $x(0)$ en $t_0 = 0$ y $x(T)$ en $t_1 = T$.
- El Hamiltoniano es constante a lo largo de la trayectoria óptima, esta constante es cero si el tiempo terminal es libre, esto es

$$\begin{aligned} H(x^*, P^*, u^*) &= \text{const}; t_1 \text{ fijo} \\ &= 0 \quad \text{libre positivo.} \end{aligned}$$

Las $2n + 2$ ecuaciones de estado y co-estado requieren un igual número de constantes para fijar su solución. Se proveen n condiciones iniciales, n condiciones finales de x , el valor conocido inicial x_0 y el valor P_0 el cual es provisto por el principio del máximo de Pontryagin (PMP). Si t_1 es libre se necesita una condición extra para determinar la solución y esta es deducida de la condición 4 del PMP.

El P.P consiste en encontrar un control óptimo que minimice o maximice el índice de rendimiento sujeto a las ecuaciones de estado y la condición inicial, en otras palabras busca optimizar el Hamiltoniano. Luego se tiene, que con las ecuaciones adjuntas y el Hamiltoniano se satisface que

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0, \quad (2.17)$$

en $u = u^*$ para cada t , más el Hamiltoniano tiene un punto crítico y esta condición es llamada condición de optimalidad.

Teorema 2.14 (Principio de Pontryagin para controles acotados). *Considere el siguiente problema de control:*

$$\begin{aligned} \max_{u \in U} J(x_0, u) &= \int_{t_0}^{t_1} L(x(t), u(t)) dt \\ \dot{x}(t) &= f(x(t), u(t)) \\ x(0) &= x_0, \end{aligned} \quad (2.18)$$

con $a_1 \leq u_i(t) \leq b_i$, con $i = 1, \dots, n$ donde a_i y b_i son reales fijos con $a_i \leq b_i$. Si $(x^*, u^*(t))$ son optimales para el problema (2.18), entonces existe una variable adjunta diferenciable a trozos $P(t)$ tal que

$$H(x^*, u, P) \leq H(x^*, u^*, P),$$

para todos los controles u en cada t , donde H es el Hamiltoniano definido el (2.15) y además

$$\begin{aligned} \dot{P} &= -\frac{\partial H}{\partial x} \text{ condición adjunta} \\ P(t_1) &= 0 \text{ condición de transversabilidad.} \end{aligned} \quad (2.19)$$

Más aún, el control óptimo debe satisfacer las siguientes condiciones de optimalidad

$$\begin{cases} a_i \text{ si } \frac{\partial H}{\partial u_i} < 0; \\ a_i \leq \bar{u}_i \leq b_i \text{ si } \frac{\partial H}{\partial u_i} = 0; \\ b_i \text{ si } \frac{\partial H}{\partial u_i} > 0. \end{cases} \quad (2.20)$$

Es decir, la maximización es sobre todos los controles admisibles y \bar{u}_i es obtenida por la expresión dada en (2.17). En particular, el control óptimo u^* maximiza a H puntualmente con respecto a $a_i \leq \bar{u}_i \leq b_i$.

En algunos paquetes de software no hay manera de caracterizar específicamente las cotas del control, en estos casos y cuando la implementación lo permite, el control óptimo \bar{u}_i obtenido sin truncación puede ser escrito en forma compacta acotada por a_i y b_i de la siguiente manera:

$$u_i(t) = \min \{a_i, \max \{b_i, \bar{u}_i\}\}. \quad (2.21)$$

2.3. Método Numérico

En esta sección se define el método numérico que se emplea para resolución del problema de control óptimo que se plantea en esta tesis, haciendo uso del marco teórico planteado en la tesis *Modelado de transmisión de la malaria con una fuerza de infección no convencional y transmisión vertical* [24].

Barrido hacia adelante y hacia atrás.

El método del barrido hacia adelante y hacia atrás es un método indirecto que utiliza el principio del máximo de Pontryagin para determinar las condiciones de optimalidad. Para el desarrollo de este método es necesario determinar las ecuaciones adjuntas y las condiciones de transversalidad. A continuación se enuncia dicho método: Considere el problema de control óptimo:

$$\begin{aligned} \max_u &= \int_{t_0}^{t_1} L(t, x(t), u(t)) dt \\ \dot{x}(t) &= f(t, x(t), u(t)) \\ x(t_0) &= a. \end{aligned}$$

Se requiere resolver el problema definido antes numéricamente, esto es, encontrar un algoritmo que genere una aproximación al control óptimo u^* . Primero se hace una partición del intervalo $[t_0, t_1]$ en subintervalos con específicos puntos de interés, esto es $t_0 = b_1, b_2, \dots, b_N, b_{N+1} = t_1$; estos puntos serán usualmente igual espaciados. La aproximación será un vector $u = (u_1, \dots, u_{N+1})$, donde $u_i \approx u(b_i)$. Cualquier solución del problema de control óptimo debe satisfacer:

$$\begin{aligned} \dot{x}(t) &= f(t, x(t), u(t)) \\ x(t_0) &= a \\ \dot{Z}(t) &= -\frac{\partial H}{\partial x} \\ Z(t_1) &= 0 \\ -\frac{\partial H}{\partial u} &= 0, u = u^*. \end{aligned}$$

La cuarta ecuación es llamada condición de optimalidad; esta puede ser manipulada para encontrar una representación de u^* en términos de t , x y Z . Si esta representación es sustituida en las ecuaciones diferenciales para x y Z , entonces las dos primeras ecuaciones forman un problema de valor en la frontera de dos puntos.

En un problema de control óptimo se proporciona una condición inicial para las ecuaciones de estado y una condición final para las ecuaciones adjuntas Z . Además f es una función de t , x y u solamente. Los valores para Z no son necesarios para resolver el sistema de ecuaciones diferenciales para x usando un método estándar como *ODE*. Teniendo en cuenta esto el método del barrido hacia adelante y hacia atrás es muy intuitivo. Un esbozo del algoritmo se presenta a continuación en el cual $x = (x_1, \dots, x_{N+1})$ y $Z = (Z_1, \dots, Z_{N+1})$ son los vectores de aproximación de estado y de las ecuaciones adjuntas.

Paso 1 Tomar un valor inicial de \vec{u} sobre el intervalo $[t_0, t_1]$.

Paso 2 Usando la condición inicial $x_1 = x(t_0)$ y el valor de \vec{u} , resuelva x hacia adelante en el tiempo de acuerdo a las ecuaciones diferenciales en el sistema optimal.

Paso 3 Usar la condición de transversalidad $Z_{N+1} = P(t_1) = 0$ y los valores de \vec{u} y \vec{x} , resolver para \vec{Z} hacia atrás en el tiempo de acuerdo a las ecuaciones diferenciales en el sistema optimal.

Paso 4 Actualizar \vec{u} ingresando los nuevos valores de x y Z en la caracterización del control optimal.

Paso 5 Verificar la convergencia. Si los valores de las variables en esta iteración y los de la anterior son lo suficientemente cercanos, tomar los valores actuales como la solución; si los valores no son cercanos regresar al paso 2.

Nota 2.1. 1. Para la suposición inicial de u en el paso 1 es casi siempre suficiente tomar $u = 0$.

2. Frecuentemente en el paso 4 es necesario utilizar una combinación lineal convexa entre los previos valores de los controles y los valores dados en la actual caracterización, esto ayuda ocasionalmente a acelerar la convergencia.

3. Para el paso 5 existen muchos tipos de convergencia, algunas veces es suficiente requerir que

$$\|u - antu\| = \sum_{i=1}^{N+1} |u_i - antu_i|,$$

sea lo suficientemente pequeño, donde u es el vector de estimación de control durante la actual iteración y $antu$ es el vector de estimación de la previa iteración. Aquí $\|\cdot\|$ representa la norma en L^1 , es decir la suma de los valores absolutos de los términos. Se requiere además que el error relativo sea lo suficientemente pequeño, esto es

$$\frac{\|u - antu\|}{\|u\|} \leq \delta,$$

donde δ es la tolerancia aceptada.

Nota 2.2. El término combinación convexa debe entenderse como un promedio entre el valor anterior y el actual, aunque existen otros tipos de combinaciones convexas de tipo

$$u(1 - c^k) + olduc^k,$$

donde k es la itección actual y $0 < c < 1$.

Para los pasos 2 y 4 del algoritmo se puede utilizar cualquier método de resolución de ecuaciones diferenciales.

Capítulo 3

Clasificación de artículos

En este capítulo se hace una revisión bibliográfica de los artículos, tesis o de más documentos relacionados con la modelación matemática aplicada al virus de la influenza, recolectados a lo largo del desarrollo de este trabajo.

Los documentos se clasifican según la dinámica del modelo:

3.1. Modelo tipo *SIR*

Es el modelo clásico propuesto por Kermack y McKendrick en 1927. Este consta de 3 compartimentos que son los individuos susceptibles $S(t)$, infectados $I(t)$ y recuperados $R(t)$, en una unidad de tiempo t el cual describe el siguiente diagrama compartimental.

$$S \rightarrow I \rightarrow R.$$

donde :

- *Individuos susceptibles (S)*: Consiste en aquellas personas que pueden contraer la enfermedad pero aún no están infectados.
- *Individuos infecciosos (I)*: Son aquellas personas que poseen el virus y pueden transmitir la enfermedad.
- *Individuos removidos o recuperados (R)*: Son aquellas personas inmunes permanente o temporalmente contra el agente infeccioso y por tanto no afectan a la dinámica de la transmisión de ninguna forma cuando se ponen en contacto con otros individuos.

Las ecuaciones del modelo *SIR* y sus supuesto varía dependiendo del problema que se vaya a tratar. Los documentos que hacen referencia a este modelo son:

- *Cálculo de la tasa de reproductividad R_0 simplificando el modelo SIR aplicada a la epidemia de gripe AH1N1 que se produjo en el 2009 en Brazil [18].* En este artículo se propone un análisis del modelo *SIR* para comparar la tasa de reproductividad del virus de la influenza *A(H1N1)* ocurrida en 2009 de los estados de Brasil y también se presenta como una herramienta para identificar las epidemias.
- *Las matemáticas de las epidemias: Caso México 2009 y otros [12]. Modelo para estimación del comportamiento epidémico de la influenza A (H1N1) en México [26].* En estos documentos se aplica un modelo matemático para estimar el comportamiento epidémico de la influenza A (H1N1) en México durante las etapas de aplicación y suspensión de medidas para mitigar la epidemia.
- *Modelación matemática de la epidemia [8].* En este archivo se describen los modelos que se usan en la UNAM para entender y predecir la evolución de una epidemia. Se examina el modelo con un ajuste a posteriori que permite analizar el efecto de las medidas sanitarias con respecto a la duración de la epidemia y su máxima prevalencia.
- *Modelación y simulación computacional usando sistemas de información geográfica con dinámica de sistemas aplicados a fenómenos epidemiológicos [6].* El documento habla de un modelo computacional propuesto, usando sistemas de información geográfica (*SIG*) que permite adicionalmente observar la fluctuación espacial de las poblaciones por polígonos en una región de influenza y así encontrar un mapa que muestre tendencias de propagación de la epidemia basándose en el hecho de la correlación espacial.
- *Modelos determinísticos y estocásticos SI y SIR para la difusión de enfermedades contagiosas [30].* En esta tesis se presenta un análisis del modelo SI y SIR para el estudio del comportamiento de un virus o una enfermedad dentro de una población utilizando dos facetas: estocástica y determinística. Para esto se hace uso de simulaciones numéricas en Matlab y se comparan los datos teóricos con los reales. También se hace un cuadro comparativo sobre estas dos facetas que propone mostrar los pro y los contra de ambos métodos.
- *Estudio de modelos matemáticos para comportamiento social para procesos epidemiológicos [27], Control óptimo de una epidemia [34] y A vaccination model for transmission dynamics of influenza [1].* En estos artículos se modela y analiza varios tipos de estrategias para mitigar una epidemia usando teoría de control óptimo, entre las cuales están, la vacuna, comportamiento social, campañas educativas.

3.2. Modelo tipo *SEIR*

Este modelo es una adaptación del modelo *SIR* donde se tiene en cuenta un periodo de exposición no infeccioso, generando un nuevo compartimento llamado Expuesto $E(t)$, donde S , I y R denota las poblaciones mencionadas anteriormente, el cual esta representado por el siguiente diagrama de compartimental.

$$S \rightarrow E \rightarrow I \rightarrow R.$$

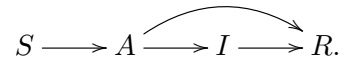
Los documentos basados en este modelo son:

- *Dinámica del virus pandémico A (H1N1)/09 en la población de Venezuela [14]*. En este trabajo se hace un estudio de la dinámica del virus $A(H1N1)$ se presenta en Venezuela en el 2009 haciendo uso del modelo *SEIR*. Además, se propuso la creación de modelos estructurados por edades y espacio con la finalidad de reflejar la heterogeneidad de los individuos y poblaciones de una región.
- *Modelación y simulación del comportamiento epidemiológico de la gripe en la ciudad de Barcelona [40]*. En este artículo no se trabaja directamente con el modelo *SEIR* pero si con una extensión donde los individuos expuestos en la etapa de incubación (E) pueden desarrollar síntomas y pasar a la etapa de infeccioso (I) o no desarrollarlos y pasar a la etapa de infección asintomática (A).
- *Modelado matemático de una enfermedad infecciosa en un centro de reclusión y estrategias óptimas de control preventivos [53]*. En este artículo propone un modelo como un sistema de ecuaciones diferenciales no lineales que describe los aspectos epidemiológicos de la dinámica. Se realiza el análisis de estabilidad del modelo para posteriormente incluir en su formulación una estrategia de control preventivo, que permite establecer un protocolo adecuado de control con base en el número básico de reproducción. No hace hincapié a una enfermedad epidemiológica en particular.
- *Simulación de un brote de influenza AH1N1 en una escuela primaria de Camagüey [3]*. En este documento se muestra el comportamiento de un posible brote epidémico de Influenza A H1N1, tomando como escenario la escuela primaria. Se realizan dos simulaciones con el modelo SEIR, durante el mes de septiembre del 2009, en la primera simulación no se toma ninguna medida preventiva y en la segunda se toma medidas preventivas después de 7 días del comienzo del brote.
- *Modelización de la epidemia de la gripe A(H1N1) mediante redes aleatorias en un entorno de computación distribuida [37]*. En este proyecto se hace una caracterización de la dinámica de transmisión del virus de la influenza A (H1N1) utilizando una red dinámica de nodos aleatorios, con estas simulaciones se busca los parámetros característicos de la enfermedad.

- *Modelado matemático de la transmisión de la gripe A(H1N1) [33]*. En este documento se presenta un modelo en donde su principal hipótesis presenta que la infección la inicia sólo ciudadanos extranjeros infectados y los infecciosos autóctonos producen nuevos casos, donde define 4 compartimentos donde se considera la población de los individuos latentes que según la definición que se toma en este trabajo coincide con los expuestos.

3.3. Modelo *SAIR*

En este modelo cada individuo infectado pasa primero a través de un estado asintomático que llega ser sintomático o recuperado sin mostrar ningún síntoma. La variable $S(t)$ denota los individuos susceptibles; $A(t)$ denota los infectados-asintomáticos, $I(t)$ infectados-sintomáticos; y $R(t)$ los recuperados, representado por el siguiente diagrama de compartimental.



Los documentos que toman como referencia a este modelo son:

- *Modeling control strategies for concurrent epidemics of seasonal and pandemic H1N1 influenza [35]*. En este artículo se introducen modelos de una y dos cepas para imitar la dinámica de la gripe en el contexto de un brote epidémico. Se hace uso de la teoría de control óptimo para identificar y evaluar las "mejores" políticas de control. Los controles explican el costo asociado con las políticas de distensión social y tratamiento antiviral.
- *Dynamics of an SAIQR influenza model [55]*. En este documento hace una modificación del modelo *SAIR* y se le agrega un nuevo compartimento llamado cuarentena Q donde se centra en un modelo Susceptible-Asintomática-Infecciosas-Cuarentena-Recuperado (*SAIQR*) que limita las interacciones de Q -individuos y asume que A -individuos son infectados y posiblemente no presentan síntomas.

Capítulo 4

Formulación del modelo

Teniendo en cuenta la revisión bibliográfica del capítulo anterior, en esta sección, se describe un modelo matemático tipo *SEIR* que se ajusta a la dinámica de transmisión del virus de la influenza tipo A en San Juan de Pasto. La elección del modelo recae en que una persona susceptible al estar en contacto con una persona infectada entra en un periodo de incubación del virus en el que no se presentan síntomas, a este grupo de personas se consideran como expuestos.

En este apartado se formula un modelo matemático basado en el artículo de *dinámica del virus pandémico AH1N1/9 en la población de Venezuela [14]*, al cual se le hizo una modificación, que consiste en agregar una nueva tasa de variación denotada por θ que representa el paso de los individuos recuperados a susceptibles, esto se debe a que por las diferentes mutaciones del virus de la influenza, el individuo no puede adquirir inmunidad permanente.

En este modelo se tiene en cuenta una serie de suposiciones que se han considerado importantes, tales como:

- Todas las poblaciones dependen del tiempo.
- μ representa el número de personas que nacen en una unidad de tiempo.
- La población esta homogéneamente mezclada, es decir, cada individuo tiene la misma probabilidad de entrar en contacto con cualquier otro.
- La tasa de mortalidad k de todas las clases se asume igual, despreciando la tasa de mortalidad debido al virus.
- Los individuos que se infectan entran primero en un periodo de latencia donde no muestran síntomas y tampoco contagian el virus.

- β , representa la tasa en que un individuo pasa de susceptible a expuesto; α , representa la tasa en que un individuo pasa de expuesto a infectado; γ , representa la tasa en que un individuo pasa de infectado a recuperado; θ , representan las tasas en que un individuo pasa de ser recuperado a susceptible.

Por lo tanto, este modelo se divide en cuatro compartimentos que son, susceptibles (S), expuestos (E), infectados (I) y recuperados (R) donde la población total (N) en un tiempo t esta definida por $N(t) = S(t) + E(t) + I(t) + R(t)$ el cual está representado por el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales

$$\begin{aligned}\frac{dS}{dt} &= \mu - \beta S \frac{I}{N} - kS + \theta R \\ \frac{dE}{dt} &= \beta S \frac{I}{N} - \alpha E - kE \\ \frac{dI}{dt} &= \alpha E - \gamma I - kI \\ \frac{dR}{dt} &= \gamma I - kR - \theta R.\end{aligned}\tag{4.1}$$

Capítulo 5

Análisis de Existencia de las Soluciones de Equilibrio

En este capítulo se analiza la existencia de las soluciones de equilibrio del sistema (4.1). Estos están dados por las soluciones del siguiente sistema de ecuaciones algebraicas.

$$\begin{aligned}\mu - \beta S \frac{I}{N} - kS + \theta R &= 0 \\ \beta S \frac{I}{N} - \alpha E - kE &= 0 \\ \alpha E - \gamma I - kI &= 0 \\ \gamma I - kR - \theta R &= 0.\end{aligned}\tag{5.1}$$

Se considera $I = 0$ y reemplazando en (5.1) se tiene que $R = E = 0$ y $S = \frac{\mu}{k}$ de ahí que la solución trivial está dada por $P_0 = (\frac{\mu}{k}, 0, 0, 0)$ obteniendo como resultado la siguiente proposición.

Proposición 5.1. *Para el sistema (4.1) existe una solución de equilibrio trivial libre de infección definida como*

$$P_0 = \left(\frac{\mu}{k}, 0, 0, 0\right).$$

Para encontrar la solución de equilibrio endémico, se considera $\bar{I} > 0$, para esto se debe expresar a $\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{R}$ en términos de \bar{I} . A partir de la tercera y cuarta ecuación del sistema (5.1) se obtiene los siguientes resultados

$$\bar{R} = \frac{\gamma \bar{I}}{k + \theta} \quad y \quad \bar{E} = \frac{\bar{I}(k + \gamma)}{\alpha},\tag{5.2}$$

para encontrar \bar{S} en términos de \bar{I} se suma las dos primeras ecuaciones del sistema (5.1) dando como resultado

$$\mu - k\bar{S} + \theta\bar{R} - (\alpha + k)\bar{E} = 0. \quad (5.3)$$

Reemplazando \bar{R} y \bar{E} definidos en (5.2) en (5.3) se obtiene

$$\begin{aligned} \mu - k\bar{S} + \frac{\theta\gamma}{k+\theta}\bar{I} - \frac{(\alpha+k)(\gamma+k)}{\alpha}\bar{I} &= 0 \\ \mu + \left(\frac{\theta\gamma}{k+\theta} - \frac{(\alpha+k)(\gamma+k)}{\alpha} \right)\bar{I} - k\bar{S} &= 0, \end{aligned}$$

despejando \bar{S} se obtiene

$$\begin{aligned} \bar{S} &= \frac{\mu}{k} + \frac{1}{k} \left[\frac{\gamma\theta}{k+\theta} - \frac{(k+\alpha)(k+\gamma)}{\alpha} \right] \bar{I} \\ &= \frac{\mu}{k} + \frac{1}{k} \frac{(k+\alpha)(k+\gamma)}{\alpha} \left[\frac{\gamma\theta\alpha}{(k+\theta)(k+\alpha)(k+\gamma)} - 1 \right] \bar{I} \\ &= \frac{\mu}{k} + \frac{(\alpha+k)(\gamma+k)}{k\alpha} (R_1 - 1) \bar{I}, \end{aligned} \quad (5.4)$$

para mayor facilidad se reescribe a \bar{S} definido en (5.4) de la siguiente manera

$$\bar{S} = \frac{\mu}{k} - q\bar{I}, \quad (5.5)$$

donde

$$q = \frac{(\alpha+k)(\gamma+k)}{k\alpha} (1 - R_1), \quad (5.6)$$

$$R_1 = \frac{\alpha\gamma\theta}{(k+\theta)(k+\alpha)(k+\gamma)}. \quad (5.7)$$

De (5.5) se debe cumplir que

$$\begin{aligned} \bar{S} &\geq 0 \\ \frac{\mu}{k} - q\bar{I} &\geq 0 \\ \frac{\mu}{kq} &\geq \bar{I}. \end{aligned}$$

donde el valor máximo que puede tomar la población de infectados está dado por

$$\frac{\mu}{kq} = I^*, \quad (5.8)$$

por lo tanto, en este caso se considera $\bar{I} \in (0, I^*)$.

Por otro lado se tiene que

$$\bar{N} = \bar{S} + \bar{E} + \bar{I} + \bar{R}, \quad (5.9)$$

reemplazando \bar{S} , \bar{E} y \bar{R} definidos en (5.5) y (5.2) respectivamente, en (5.9) da como resultado

$$\bar{N} = \frac{\mu}{k} - q\bar{I} + \frac{(\gamma + k)}{\alpha}\bar{I} + \bar{I} + \frac{\gamma}{k + \theta}\bar{I}, \quad (5.10)$$

para mayor facilidad se reescribe a \bar{N} definido en (5.10) como

$$\bar{N} = \frac{\mu}{k} - g\bar{I}, \quad (5.11)$$

donde

$$g = q - \frac{(\gamma + k)}{\alpha} - 1 - \frac{\gamma}{k + \theta}. \quad (5.12)$$

Reemplazando \bar{E} , \bar{S} y \bar{N} definidos en (5.2), (5.5), (5.11) respectivamente, en la segunda ecuación del sistema (5.1) se obtiene

$$\frac{\beta \left(\frac{\mu}{k} - q\bar{I} \right) \bar{I}}{\frac{\mu}{k} - g\bar{I}} - (\alpha + k) \frac{(\gamma + k)}{\alpha} \bar{I} = 0, \quad (5.13)$$

dado que $\bar{I} \neq 0$, (5.13) se reduce a

$$\begin{aligned} \frac{\beta \left(\frac{\mu}{k} - q\bar{I} \right)}{\frac{\mu}{k} - g\bar{I}} &= (\alpha + k) \frac{(\gamma + k)}{\alpha} \\ \beta \left(\frac{\mu}{k} - q\bar{I} \right) &= \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k)}{\alpha} \right] \left[\frac{\mu}{k} - g\bar{I} \right] \\ \beta \frac{\mu}{k} - \beta q\bar{I} &= \frac{\mu}{k} \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k)}{\alpha} \right] - g \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k)}{\alpha} \right] \bar{I} \\ \left[g \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k)}{\alpha} \right] - \beta q \right] \bar{I} &= \frac{\mu}{k} \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k)}{\alpha} \right] - \beta \frac{\mu}{k}. \end{aligned} \quad (5.14)$$

Despejando \bar{I} de (5.14) se obtiene el siguiente resultado,

$$\begin{aligned} \bar{I} &= \frac{\frac{\mu}{k} \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k)}{\alpha} \right] - \beta \frac{\mu}{k}}{g \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k)}{\alpha} \right] - \beta q} \\ \bar{I} &= \frac{\mu}{k} \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \alpha \beta}{g(\alpha + k)(\gamma + k) - \alpha \beta q} \right] \\ \bar{I} &= \frac{\mu}{k} \left[\frac{1 - \frac{\alpha \beta}{(\alpha + k)(\gamma + k)}}{g - \frac{\alpha \beta q}{(\alpha + k)(\gamma + k)}} \right]. \end{aligned} \quad (5.15)$$

Se define a R_0 , que corresponde al número reproductivo básico de la enfermedad, de la siguiente manera:

$$R_0 = \frac{\alpha\beta}{(\alpha + k)(\gamma + k)}, \quad (5.16)$$

Reemplazando (5.16) en (5.15) se obtiene el siguiente resultado

$$\bar{I} = \frac{\mu}{k} \left[\frac{1 - R_0}{g - qR_0} \right], \quad (5.17)$$

se multiplica y se divide por β en (5.17) de la siguiente manera

$$\bar{I} = \frac{\mu}{k} \left[\frac{1 - R_0}{g - \frac{qR_0\beta}{\beta}} \right], \quad (5.18)$$

ahora se reemplaza (5.6) en (5.18) donde se obtiene

$$\bar{I} = \frac{\mu}{k} \left[\frac{1 - R_0}{g - \frac{\beta}{k}(1 - R_1)} \right]. \quad (5.19)$$

Note que

$$g - \frac{\beta}{k}(1 - R_1) < 0 \quad (5.20)$$

por lo tanto, es necesario que $R_0 > 1$ para que la población de infectados sea positiva.

Nota 5.1. La demostración de la desigualdad (5.20) se encuentra en el apéndice (.1).

Lo anterior se resume en la siguiente proposición.

Proposición 5.2. *Para el sistema (4.1) existe una solución de equilibrio endémica $P_1 = (\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{R})$ siempre y cuando $R_0 > 1$.*

Otra solución que se considerará es cuando $I = I^*$, para esto se deja las poblaciones S , E y R en términos de I^* obteniendo el siguiente resultado

$$S = \frac{\mu}{k} - qI^* = \frac{\mu}{k} - q\frac{\mu}{kq} = 0,$$

$$E = \frac{k + \gamma}{\alpha} I^* = \frac{(k + \gamma)\mu}{k\alpha q},$$

$$R = \frac{\gamma}{k + \theta} I^* = \frac{\gamma\mu}{(k + \theta)kq},$$

donde

$$\begin{aligned} N &= \frac{(k + \gamma)\mu}{k\alpha q} + \frac{\mu}{kq} + \frac{\gamma\mu}{(k + \theta)kq} \\ &= \frac{(k + \theta)(k + \gamma)\mu + \alpha\mu(k + \theta) + \alpha\gamma\mu}{k\alpha q(k + \theta)}, \end{aligned} \tag{5.21}$$

de aquí surge la siguiente proposición.

Proposición 5.3. *Para el sistema (4.1) existe una solución de equilibrio*

$$P_2 = \left(0, \frac{(k + \gamma)\mu}{k\alpha q}, \frac{\mu}{kq}, \frac{\gamma\mu}{(k + \theta)kq} \right).$$

Capítulo 6

Conjunto de interés biológico

En esta sección se formula el conjunto de interés biológico para el sistema de ecuaciones diferenciales (4.1) de la siguiente manera

$$\Omega = \left\{ (S, E, I, R) \in \mathbb{R}^4 : 0 \leq S, 0 \leq I \leq I^*, 0 \leq E, 0 \leq R, 0 \leq N(t) \leq \frac{\mu}{k} \right\}, \quad (6.1)$$

donde I^* está definido en (5.8).

Dado que $f(x) \in C_1(\Omega)$, entonces por el teorema de existencia y unicidad definido en (2.2), para todo $x_0 \in \Omega$, existe una única solución.

A continuación se verifica que $N(t) \leq \frac{\mu}{k}$.

Si se suma las ecuaciones diferenciales del sistema (4.1) se obtiene el siguiente resultado

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= \mu - kS - kE - kI - kR \\ &= \mu - k(S + E + I + R) \\ &= \mu - kN, \end{aligned}$$

de esto se obtiene

$$\frac{dN(t)}{dt} + kN(t) = \mu. \quad (6.2)$$

Se puede ver que una ecuación equivalente a (6.2) es la siguiente

$$\frac{d(e^{kt}N(t))}{dt} = \mu e^{kt}, \quad (6.3)$$

integrando en ambos lados entre 0 y t se obtiene

$$\begin{aligned} e^{kt}N(t)|_0^t &= \frac{\mu}{k}e^{kt}|_0^t \\ e^{kt}N(t) - N(0) &= \frac{\mu}{k}e^{kt} - \frac{\mu}{k}, \end{aligned}$$

lo anterior se lo puede reescribir de la siguiente manera

$$N(t) = \frac{\mu}{k} + \left(N(0) - \frac{\mu}{k}\right) e^{-kt}.$$

Note que $N(0) = N_0 \in \Omega$, por lo tanto

$$0 < N_0 \leq \frac{\mu}{k}.$$

De esto se puede obtener la siguiente desigualdad

$$N_0 - \frac{\mu}{k} \leq 0,$$

y ya que $e^{-kt} > 0$ se tiene que

$$\left(N(0) - \frac{\mu}{k}\right) e^{-kt} \leq 0,$$

sumando $\frac{\mu}{k}$ en ambos lados de la desigualdad se obtiene

$$\frac{\mu}{k} + \left(N(0) - \frac{\mu}{k}\right) e^{-kt} \leq \frac{\mu}{k},$$

de ahí se deduce que

$$N(t) \leq \frac{\mu}{k}.$$

Capítulo 7

Estabilidad

7.1. Estabilidad del punto de equilibrio trivial

En esta sección analizaremos cuándo P_0 es localmente asintóticamente estable. Para ello se considera el jacobiano del sistema de ecuaciones diferenciales (4.1)

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{\beta I}{N} + \frac{\beta SI}{N^2} - k & \frac{\beta SI}{N^2} & -\frac{\beta S}{N} + \frac{\beta SI}{N^2} & \frac{\beta SI}{N^2} + \theta \\ \frac{\beta I}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} & -\frac{\beta SI}{N^2} - (\alpha + k) & \frac{\beta S}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} & -\frac{\beta SI}{N^2} \\ 0 & \alpha & -(k + \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(k + \theta) \end{pmatrix}, \quad (7.1)$$

evaluando $J(P_0)$, definido en la proposición (5.1) en la matriz (7.1) se obtiene el siguiente resultado

$$J(P_0) = \begin{pmatrix} -k & 0 & -\beta & \theta \\ 0 & -(k + \alpha) & \beta & 0 \\ 0 & \alpha & -(k + \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(k + \theta) \end{pmatrix},$$

donde,

$$J(P_0) - \lambda \mathbf{I} = \begin{pmatrix} -k - \lambda & 0 & -\beta & \theta \\ 0 & -(k + \alpha) - \lambda & \beta & 0 \\ 0 & \alpha & -(k + \gamma) - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(k + \theta) - \lambda \end{pmatrix}. \quad (7.2)$$

Se calcula el determinante de (7.2) y se obtiene

$$\begin{aligned} \det(J(P_0) - \lambda \mathbf{I}) &= (k + \lambda)[(k + \alpha + \lambda)(k + \gamma + \lambda)(k + \theta + \lambda) \\ &\quad + \alpha\beta(k + \theta + \lambda)] \\ &= (k + \lambda)(k + \theta + \lambda)[(k + \alpha + \lambda)(k + \gamma + \lambda) + \alpha\beta], \end{aligned} \quad (7.3)$$

se calcula las raíces de (7.3) dando como resultado los siguientes valores propios

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -k \\ \lambda_2 &= -(k + \theta). \end{aligned}$$

Para λ_3 y λ_4 se resuelve la siguiente ecuación cuadrática

$$\lambda^2 + (\alpha + \gamma + 2k)\lambda + (\alpha + k)(k + \gamma) - \alpha\beta = 0, \quad (7.4)$$

donde se obtiene

$$\begin{aligned} \lambda &= \frac{-(\alpha + \gamma + 2k) \pm \sqrt{(\alpha + \gamma + 2k)^2 - [(\alpha + k)(k + \gamma) - \alpha\beta]}}{2} \\ &= \frac{-(\alpha + \gamma + 2k) \pm \sqrt{(\alpha + \gamma + 2k)^2 - [(\alpha + k)(k + \gamma)(1 - \frac{\alpha\beta}{(\alpha+k)(k+\gamma)})]}}{2}, \end{aligned} \quad (7.5)$$

sea R_0 definido en (5.16) y reemplazando en (7.5) se tiene

$$\lambda = \frac{-(\alpha + \gamma + 2k) \pm \sqrt{(\alpha + \gamma + 2k)^2 - [(\alpha + k)(k + \gamma)(1 - R_0)]}}{2},$$

donde

$$\begin{aligned} \lambda_3 &= \frac{-(\alpha + \gamma + 2k) - \sqrt{(\alpha + \gamma + 2k)^2 - [(\alpha + k)(k + \gamma)(1 - R_0)]}}{2}, \\ \lambda_4 &= \frac{-(\alpha + \gamma + 2k) + \sqrt{(\alpha + \gamma + 2k)^2 - [(\alpha + k)(k + \gamma)(1 - R_0)]}}{2}. \end{aligned}$$

Si $R_0 < 1$ entonces,

$$(\alpha + \gamma + 2k) \geq \sqrt{(\alpha + \gamma + 2k)^2 - [(\alpha + k)(k + \gamma)(1 - R_0)]},$$

por lo tanto, la parte real de λ_4 es negativa.

Si $R_0 > 1$ entonces,

$$(\alpha + \gamma + 2k) \leq \sqrt{(\alpha + \gamma + 2k)^2 - [(\alpha + k)(k + \gamma)(1 - R_0)]},$$

entonces, la parte real de λ_4 es positiva.

En base a esto se define la siguiente proposición.

Proposición 7.1. *El sistema (4.1) siempre tiene el equilibrio libre de infección $P_0 = (\frac{\mu}{k}, 0, 0, 0)$ y es localmente asintóticamente estable cuando $R_0 < 1$.*

7.2. Estabilidad del equilibrio endémico

En esta sección se analiza la estabilidad de P_1 , para la cual se utiliza el teorema de Routh-Hurwitz definido en (2.4). Para esto se calcula $J(P_1) - \lambda \mathbf{I}$, de la siguiente manera

$$J(P_1) - \lambda \mathbf{I} = \begin{pmatrix} -\frac{\beta \bar{I}}{N} + \frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{N^2} - k - \lambda & \frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{N^2} & -\frac{\beta \bar{S}}{N} + \frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{N^2} & \frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{N^2} + \theta \\ \frac{\beta \bar{I}}{N} - \frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{N^2} & -\frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{N^2} - (\alpha + k) - \lambda & \frac{\beta \bar{S}}{N} - \frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{N^2} & -\frac{\beta \bar{S} \bar{I}}{N^2} \\ 0 & \alpha & -(k + \gamma) - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(k + \theta) - \lambda \end{pmatrix}. \quad (7.6)$$

Mediante operaciones algebraicas se obtiene el polinomio característico a partir del determinante de (7.6), como se define a continuación

$$\lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda^1 + a_4, \quad (7.7)$$

donde

$$a_1 = \frac{\beta \bar{I}}{N} + 4k + \alpha + \gamma + \theta.$$

$$a_2 = (k + \gamma)(k + \theta) + (k + \alpha) \left(\frac{\beta \bar{I}}{N} + k \right) + \left[\left(\frac{\beta \bar{I}}{N} + k \right) + (k + \alpha) \right] [(k + \gamma) + (k + \theta)] - \frac{\alpha \beta \bar{S}}{N}$$

$$a_3 = -\frac{\alpha \beta \bar{S}}{N} (2k + \theta) + (\alpha + k) \left(\frac{\beta \bar{I}}{N} + k \right) (2k + \gamma + \theta) + \left(\frac{\beta \bar{I}}{N} + 2k + \alpha \right) (k + \gamma)(k + \theta)$$

$$a_4 = \left[\frac{\beta \bar{I}}{N} (\alpha + k) + k(\alpha + k) \right] (k + \gamma)(k + \theta) - \alpha k(k + \theta) \frac{\beta \bar{S}}{N} - \alpha \gamma \theta \frac{\beta \bar{I}}{N}$$

De lo anterior se verifica los siguientes criterios:

- $a_1 > 0$.
- $a_1 a_2 - a_3 > 0$.
- $(a_1 a_2 - a_3) a_3 - a_1^2 a_4 > 0$.

- $a_4 > 0$.

Por el criterio de Routh-Hurwitz mencionando en (2.4), se tiene que todos los valores propios del polinomio característico del determinante de (7.6), tienen parte real negativa. Esto se resume en la siguiente proposición.

Proposición 7.2. *El sistema (4.1) tiene un equilibrio endémico $P_1 = (\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{R})$ y es localmente asintóticamente estable siempre que se cumpla que:*

$$\begin{aligned} a_1 a_2 - a_3 &> 0. \\ (a_1 a_2 - a_3) a_3 - a_1^2 a_4 &> 0. \end{aligned}$$

Nota 7.1. Los cálculos respectivos para el análisis de la estabilidad asintótica del punto de equilibrio P_1 se encuentra en el apéndice (.2).

7.3. Estabilidad del punto de equilibrio P_2

En esta sección se analiza la estabilidad de P_2 . Para esto se considera el teorema Routh-Hurwitz definido en (2.4), calculando $J(P_2) - \lambda \mathbf{I}$ de la siguiente manera

$$J(P_2) - \lambda \mathbf{I} = \begin{pmatrix} -h - k - \lambda & 0 & 0 & \theta \\ h & -(\alpha + k) - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \alpha & -(k + \gamma) - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(k + \theta) - \lambda \end{pmatrix}, \quad (7.8)$$

donde,

$$h = \frac{\alpha \beta (k + \theta)}{(k + \gamma)(k + \theta) + \alpha(k + \theta) + \alpha \gamma}.$$

Mediante operaciones algebraicas se obtiene el polinomio característico a partir del determinante de (7.8), como se define a continuación

$$\lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda^1 + a_4, \quad (7.9)$$

donde,

$$\begin{aligned}
 a_1 &= (h + \gamma + \theta + 4k + \alpha). \\
 a_2 &= (h + k)(\alpha + \gamma + \theta + 3k) + (\alpha + k)(\theta + k) + (\gamma + k)(\theta + k) + (\alpha + k)(\gamma + k). \\
 a_3 &= (h + k)[(\alpha + k)(\theta + k) + (\gamma + k)(\theta + k) + (\alpha + k)(\gamma + k)] + (\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k). \\
 a_4 &= (h + k)(\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k) - h\alpha\gamma\theta.
 \end{aligned}$$

Se verifica que $a_1 > 0$, $a_1a_2 - a_3 > 0$, $(a_1a_2 - a_3)a_3 - a_1^2a_4 > 0$ y $a_4 > 0$. Entonces, por el criterio de Routh-Hurwitz (2.4), se tiene que todos los valores propios del polinomio característico del determinante de (7.9), tienen parte real negativa. Esto se resume en la siguiente proposición.

Proposición 7.3. *El sistema (4.1) tiene un punto de equilibrio $P_2 = \left(0, \frac{(k+\gamma)\mu}{k\alpha q}, \frac{\mu}{kq}, \frac{\gamma\mu}{(k+\theta)kq}\right)$ que es localmente asintóticamente estable en Ω .*

Nota 7.2. Los cálculos respectivos para el análisis de la estabilidad asintótica del punto de equilibrio P_2 se encuentra en el apéndice (.3).

Capítulo 8

Teoría de control

8.1. Formulación del problema de control

En esta sección se formula un problema de control óptimo para el comportamiento del virus de la influenza tipo A considerando la estrategia de control aislamiento que se denota como u .

Según el Instituto Departamental de Salud de Nariño (IDSN) la influenza tipo A, aunque no presenta casos de mortalidad, presenta una tasa alta de morbilidad, además de causar complicaciones en pacientes con enfermedades respiratorias graves. Por ello es importante controlar la propagación de la población infectada con el fin de reducir y prevenir enfermedades graves derivadas de una gripe, como por ejemplo: neumonía [18], bronquiolitis [36].

En este caso u afecta directamente a la variación de la población de expuestos (E) e infectados (I), con el fin de minimizar el número de infectados por el virus de la influenza tipo A en la ciudad de San Juan de Pasto, encontrando una función de costo que dependa de dicho control.

En el desarrollo de este problema se puede considerar dos tipos de problemas, de control óptimo o de tiempo óptimo. En este caso se analiza el problema de control óptimo que consiste en controlar el crecimiento de las poblaciones (E, I) haciendo uso del control aislamiento en un tiempo fijo.

En este trabajo el aislamiento se considera de tipo social para evitar la transmisión del virus de la influenza, es decir que las personas que han sido infectadas o expuestas deben evitar el contacto con las personas susceptibles, mediante el uso de tapa bocas, la suspensión de actividades escolares o laborales, entre otras.

Las ecuaciones de estado con el control son las siguientes:

$$\begin{aligned}
\frac{dS}{dt} &= \mu - \beta S \frac{I}{N} - kS + \theta R \\
\frac{dE}{dt} &= \beta S \frac{I}{N} - \alpha(1-u)E - kE \\
\frac{dI}{dt} &= \alpha(1-u)E - \gamma I - kI \\
\frac{dR}{dt} &= \gamma I - kR - \theta R.
\end{aligned} \tag{8.1}$$

Para desarrollar la estrategia de control hay que tener en cuenta que esta genera unos costos que pueden ser económicos, biológicos, ambientales entre otros. Según el artículo escrito por Orlando Scoppetta: “Por impacto se entiende una dimensión de los resultados de la política, el plan o programa. Con la evaluación del impacto en particular se busca saber si se produjeron los efectos deseados en las personas, hogares e instituciones” [42]. En este caso, el aislamiento puede tomarse como un plan o programa por parte de la salud pública, por lo tanto se genera un costo en el impacto de la salud con unas repercusiones en el ámbito social y económico [44],

$$\mathbf{J}(u) = \int_0^T (b_1 E + b_2 I + b_3 u^2) dt, \tag{8.2}$$

donde b_1 y b_2 representan costos sociales los cuales dependen del número de infecciones por influenza, mientras que b_3 representa un peso relativo asociado con la implementación del control.

Definimos las condiciones de frontera tomando $t_0 = 0$ para la condición inicial y $t_1 = T$ tiempo final fijo, de la siguiente manera:

$$\begin{aligned}
x(0) &= x_0 \\
x(T) &= x_1,
\end{aligned}$$

De ahí el problema de control óptimo queda definido como:

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, u) \\ x(0) = x_0 \\ x(T) = x_1 \\ \mathbf{J}(u) = \int_0^T (b_1 E + b_2 I + b_3 u^2) dt. \end{cases} \tag{8.3}$$

Donde $f(x, u)$ es la parte derecha del sistema de ecuaciones diferenciales con el control aplicado definido en (8.1) y $\mathbf{J}(u)$ es la función a optimizar.

8.2. Existencia del control óptimo

En esta sección se analiza la existencia del control para el modelo formulado en (8.1) haciendo uso del siguiente teorema que se encuentra en (2.12).

Teorema 8.1. *Suponga los supuestos de (2.21), luego L es continua y a demás se tiene:*

1. F' no vacío.
2. U es compacto.
3. \mathcal{S} es compacto y ϕ es continuo sobre \mathcal{S} .
4. $\tilde{F}(t, x)$ es convexo para cada (t, x) que pertenece a E^{n+1} .

Entonces existe (x_0^*, u^*) que minimiza a $\mathbf{J}(x_0, u)$ sobre F' .

Para la demostración de existencia del control óptimo definido (8.3), primero se verifica que el sistema (8.4) cumpla las condiciones dadas en la definición (2.21).

Sea

$$f(x, u) = \begin{pmatrix} \mu - \beta S \frac{I}{N} - kS + \theta R \\ \beta S \frac{I}{N} - \alpha(1-u)E - kE \\ \alpha(1-u)E - \gamma I - kI \\ \gamma I - kR - \theta R \end{pmatrix}. \quad (8.4)$$

Proposición 8.1.

$$|f(x; u)| \leq c_1(1 + |x| + |u|).$$

Demostración. Se suman las ecuaciones del sistema (8.1), donde se obtiene el siguiente resultado:

$$\begin{aligned} |f(x, u)| &= \mu - k(S + E + I + R) \\ |f(x, u)| &= \mu - k(N) \\ |f(x, u)| &= \mu(1 - \frac{k}{\mu}N). \end{aligned} \quad (8.5)$$

Por el conjunto de invarianza definido en (6.1) se sabe que

$$\frac{k}{\mu}N \leq 1,$$

por lo tanto

$$c_1 = \mu(1 - \frac{k}{\mu}N) \geq 0,$$

sustituyendo c_1 en (8.5) se obtiene

$$|f(x, u)| = c_1.$$

Como $c_1(|x| + |u|)$ es mayor que cero, entonces

$$|f(x, u)| \leq c_1 + c_1(|x| + |u|).$$

Proposición 8.2.

$$|f(x, u) - f(y, u)| \leq c_2|x - y|(1 + |u|) \text{ para todo } t \in E^1; x, y \in E^n \text{ y } u \in U.$$

Demostración. Como f es $C^1(\Omega)$, entonces por el lema (2.1), f es localmente lipschitz en Ω , es decir existe una constante $c_2 > 0$ tal que

$$|f(x, u) - f(y, u)| \leq c_2|x - y|,$$

se sabe que $1 + |u| > 1$, por lo tanto,

$$|f(x, u) - f(y, u)| \leq c_2|x - y|(1 + |u|).$$

En segundo lugar se prueba los supuestos del teorema (8.1).

Proposición 8.3. F' es no vacío.

Demostración. Por la de definición (2.22) se define a F' de la siguiente manera

$$F' = \{(x_0, u) \in \Omega \times U / x \text{ es una solución de } \dot{x}, x(t) = t_0\},$$

sea

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x, u) \\ x(0) = x_0 \end{cases}, \quad (8.6)$$

definido de (8.3).

Para demostrar que F' es no vacío, se toma el conjunto formado por los puntos interiores de Ω denotado como Ω° , se considera el punto $(x_0, 0)$. Evaluando $(x_0, 0)$ en (8.6) se obtiene

$$\begin{cases} \dot{x} = f(x) \\ x(0) = x_0. \end{cases} \quad (8.7)$$

Se puede notar que $f \in C^1(\Omega^\circ)$ por ser derivable y continua, entonces por el Teorema de existencia y unicidad (2.2) existe una única solución $x(t)$ que es solución al PVI del sistema (8.7). Como el

interior de $\Omega^\circ \subset \Omega$ entonces $(x_0, 0) \in \Omega \times U$, por consiguiente $(x_0, 0) \in F'$ por lo tanto F' no es vacío.

Sea $v(t)$ una función de control continua a trozos y acotada definida de la siguiente manera

$$\begin{aligned} |v(t)| &\leq c \\ 0 &\leq v(t) \leq c \\ 0 &\leq \frac{v(t)}{c} \leq 1, \end{aligned} \tag{8.8}$$

sea $u(t) = \frac{v(t)}{c}$, reemplazando en (8.8) se obtiene

$$0 \leq u(t) \leq 1,$$

por la definición (2.8), (2.6) se define a U y \mathcal{U} de la siguiente manera

$$\begin{aligned} \mathcal{U} &= \{u : 0 \leq u(t) \leq 1\} \\ U &= \{u(t) \in \mathbb{R} / u \in \mathcal{U}, t \in [0, T]\}. \end{aligned}$$

Proposición 8.4. *U es compacto.*

Demostración.

$$\begin{aligned} U &= \{u \in \mathbb{R} / u \in \mathcal{U}, t \in [0, T]\} \\ &= \{u(t) \in \mathbb{R} / 0 \leq u(t) \leq 1, t \in [0, T]\} \\ &= [0, 1]. \end{aligned}$$

Por lo tanto U es cerrado y además es acotado, por el teorema (2.6) U es compacto.

Continuando con la demostración se tiene la siguiente proposición

Proposición 8.5. *S es compacto y ϕ es continuo sobre S .*

Demostración. Se define a ϕ en base a las definiciones (2.7) y (2.10) tomando como condiciones iniciales lo siguiente:

$$\begin{aligned} x_0 &= (S^0, E^0, I^0, R^0) \\ x_1 &= (S^1, E^1, I^1, R^1) \end{aligned}$$

de ahí que

$$\phi(t_0, t_1, x(t_0), x(t_1)) = \begin{cases} J(x_0, U) = \int_{t_1}^{t_0} (c_1 E + c_2 I + c_3 u^2) dt \\ t_0 \\ S(t_0) - S^0 \\ E(t_0) - E^0 \\ I(t_0) - I^0 \\ R(t_0) - R^0 \\ S(t_1) - S^1 \\ E(t_1) - E^1 \\ I(t_1) - I^1 \\ R(t_1) - R^1, \end{cases} \quad (8.9)$$

y sea \mathbf{S} definido de la siguiente manera

$$\mathbf{S} = \{(t_0, t_1, x(t_0), x(t_1)) \in \mathbb{R}^{10} / \phi_i(e) = 0, i = 2, \dots, 10\},$$

como ϕ es una función polinómica, entonces ϕ es continua sobre \mathbf{S} .

Por ultimo se necesita probar que:

Proposición 8.6. $\tilde{F}(t, x)$ es convexo para cada (t, x) que pertenece a E^{n+1} ,

para esta demostración se hace uso del siguiente corolario.

Corolario 8.1. En el teorema (2.12), la suposición 4 puede ser remplazada por:

$$U \text{ es convexo y } f(t, x, u) = a(t, x) + b(t, x)u.$$

Demostración. Se puede probar que U es convexo haciendo uso de la definición (2.18), sea x, y en U y $t \in [0, T]$, se debe demostrar que z está en U , donde z se define como:

$$z = tx + (1 - t)y, \quad (8.10)$$

aplicando la norma a (8.10) se tiene que

$$|z| = |tx + (1 - t)y| \leq |tx| + |(1 - t)y| \leq t|x| + (1 - t)|y|,$$

pero $x, y \in U$, entonces

$$|z| \leq t + 1 - t = 1,$$

por lo tanto $z \in U$ y U es convexo.

Sea $f(x, u)$ definido en (8.4), se lo reescribe de la siguiente manera

$$\begin{aligned}
 f(x, u) &= \begin{pmatrix} \mu - \beta S \frac{I}{N} - kS + \theta R \\ \beta S \frac{I}{N} - \alpha E - kE \\ \alpha E - \gamma I - kI \\ \gamma I - kR - \theta R \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} 0 \\ uE \\ -uE \\ 0 \end{pmatrix} \\
 &= \begin{pmatrix} \mu - \beta S \frac{I}{N} - kS + \theta R \\ \beta S \frac{I}{N} - \alpha E - kE \\ \alpha E - \gamma I - kI \\ \gamma I - kR - \theta R \end{pmatrix} + u \begin{pmatrix} 0 \\ E \\ -E \\ 0 \end{pmatrix} \\
 &= a(x) + b(x)u,
 \end{aligned}$$

por lo tanto queda demostrado la cuarta condición del teorema (8.1).

Por las proposiciones (8.3), (8.4), (8.5) y (8.6), entonces existe (x_0^*, u^*) que minimiza a $\mathbf{J}(x_0, u)$ sobre F' .

8.3. Deducción de una solución óptima

En esta sección, haciendo uso del principio de Pontryagin y la minimización del índice de rendimiento se buscan las condiciones que se necesitan para el control u del sistema (8.4).

Sea

$$\dot{x} = f(x, u), \quad (8.11)$$

con condiciones inicial $x(t_0) = x_0$ y final $x(t_1) = x_1$ con una función de costo \mathbf{J} con el control $u(t)$ una función continua a trozos definida en $[0, 1]$.

Remplazando la integral de costo definida en (8.2) por una nueva variable L donde satisface la ecuación

$$L = b_1 E + b_2 I + b_3 u^2, \quad (8.12)$$

con condiciones de frontera $L_0 = 0$ y $Lx = J$.

Sea Z el vector extendido de la forma $Z = (Z_1, Z_2, Z_3, Z_4)$, se define el Hamiltoniano (H) de la siguiente manera

$$H = L + Z\dot{x}, \quad (8.13)$$

reemplazando (8.11) y (8.12) en (8.13) se obtiene

$$\begin{aligned} H &= b_1E + b_2I + b_3u^2 + Z_1S + Z_2E + Z_3I + Z_4R \\ &= b_1E + b_2I + b_3u^2 + Z_1\left(\mu - \beta S \frac{I}{N} - kS + \theta R\right) + Z_2\left(\beta S \frac{I}{N} - \alpha(1-u)E - kE\right) \\ &\quad + Z_3\left(\alpha(1-u)E - \gamma I - kI\right) + Z_4\left(\gamma I - kR - \theta R\right). \end{aligned}$$

Donde \dot{Z} es vector extendido de co-estado de dimensión $n + 1$ con las ecuaciones de co-estado

$$\dot{Z} = -\frac{\partial H}{\partial x}, \quad (8.14)$$

dado que H no depende de L , entonces (8.14) se lo puede escribir de la siguiente manera

$$\dot{Z}_0 = 0 \quad \text{y} \quad \dot{Z} = -\frac{\partial H}{\partial x}. \quad (8.15)$$

Ahora se calcula el jacobiano a (8.4) obteniendo

$$J = \begin{pmatrix} -\frac{\beta I}{N} + \frac{\beta SI}{N^2} - k & \frac{\beta SI}{N^2} & -\frac{\beta S}{N} + \frac{\beta SI}{N^2} & \frac{\beta SI}{N^2} + \theta \\ \frac{\beta I}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} & -\frac{\beta SI}{N^2} - \alpha(1-u) - k & \frac{\beta S}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} & -\frac{\beta SI}{N^2} \\ 0 & \alpha(1-u) & -(k + \gamma) & 0 \\ 0 & 0 & \gamma & -(k + \theta) \end{pmatrix}, \quad (8.16)$$

por el principio de Pontryagin se tiene que $\dot{Z} = -ZJ$ es decir

$$(\dot{Z}_1, \dot{Z}_2, \dot{Z}_3, \dot{Z}_4) = -(Z_1, Z_2, Z_3, Z_4)J, \quad (8.17)$$

resolviendo (8.17) se obtiene que

$$\begin{aligned} \dot{Z}_0 &= 0 \\ \dot{Z}_1 &= Z_1 \left(\frac{\beta I}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} + k \right) - Z_2 \left(\frac{\beta I}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} \right) \\ \dot{Z}_2 &= -Z_1 \frac{\beta SI}{N^2} + Z_2 \left(\frac{\beta SI}{N^2} + \alpha(1-u) + k \right) - Z_3 \alpha(1-u) \\ \dot{Z}_3 &= Z_1 \left(\frac{\beta S}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} \right) - Z_2 \left(\frac{\beta S}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} \right) + Z_3(k + \gamma) - Z_4 \gamma \\ \dot{Z}_4 &= -Z_1 \left(\frac{\beta SI}{N^2} + \theta \right) + Z_2 \frac{\beta SI}{N^2} + Z_4(k + \theta), \end{aligned}$$

por el principio de Pontryagin se define las condiciones de transversalidad

$$Z_i(T) = 0 \quad i = \{1, 2, 3, 4\},$$

como el problema de ecuaciones (8.4) tiene una solución y un control óptimo entonces cumple las condiciones del Principio Máximo de Pontryagin definidas en (2.27).

A partir de la condición de optimalidad definida en (2.17) se tiene que

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 2b_3u + \alpha Z_2E - \alpha Z_3E = 0, \quad (8.18)$$

despejando u de (8.18) se obtiene

$$u^* = \frac{(Z_3 - Z_2)\alpha E}{2b_3}, \quad b_3 \neq 0. \quad (8.19)$$

$$Z_i(T) = 0 \quad i = \{1, 2, 3, 4\}. \quad (8.20)$$

Ademas, el control óptimo debe satisfacer las condiciones dadas (2.20)

$$u^* = \begin{cases} 0 & \text{si } 2b_3u + \alpha Z_2E - \alpha Z_3E < 0; \\ 0 \leq \frac{(Z_2 - Z_3)\alpha E}{2b_3} \leq 1 & \text{si } 2b_3u + \alpha Z_2E - \alpha Z_3E = 0; \\ 1 & \text{si } 2b_3u + \alpha Z_2E - \alpha Z_3E > 0. \end{cases} \quad (8.21)$$

otra forma de expresar a u^* es

$$u^* = \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{(Z_2 + Z_3)\alpha E}{2b_3} \right\} \right\}. \quad (8.22)$$

8.4. Sistema optimal

El sistema optimal que describe como se comporta el sistema (8.1) está definido como:

$$\begin{aligned}
 \frac{dS}{dt} &= \mu - \beta S \frac{I}{N} - kS + \theta R. \\
 \frac{dE}{dt} &= \beta S \frac{I}{N} - \alpha(1-u)E - kE. \\
 \frac{dI}{dt} &= \alpha(1-u)E - \gamma I - kI. \\
 \frac{dR}{dt} &= \gamma I - kR - \theta R. \\
 \dot{Z}_1 &= Z_1 \left(\frac{\beta I}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} + k \right) - Z_2 \left(\frac{\beta I}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} \right). \\
 \dot{Z}_2 &= -Z_1 \frac{\beta SI}{N^2} + Z_2 \left(\frac{\beta SI}{N^2} + \alpha(1-u) + k \right) - Z_3 \alpha(1-u). \\
 \dot{Z}_3 &= Z_1 \left(\frac{\beta S}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} \right) - Z_2 \left(\frac{\beta S}{N} - \frac{\beta SI}{N^2} \right) + Z_3(k + \gamma) - Z_4 \gamma. \\
 \dot{Z}_4 &= -Z_1 \left(\frac{\beta SI}{N^2} + \theta \right) + Z_2 \frac{\beta SI}{N^2} + Z_4(k + \theta). \\
 u^* &= \min \left\{ 1, \max \left\{ 0, \frac{(Z_2 + Z_3)\alpha E}{2b_3} \right\} \right\}, b_3 \neq 0 \\
 x_0 &= (\bar{S}, \bar{E}, \bar{I}, \bar{R}). \\
 Z_i(T) &= 0, \quad i = 1, 2, 3, 4.
 \end{aligned}$$

8.5. Simulaciones numéricas del problema del control óptimo

En esta sección se analizan numéricamente los efectos de la estrategia de control por aislamiento para el modelo (8.1). Según los informes recopilados en [9], el promedio de la población de San Juan de Pasto, en los últimos 10 años es de 420136 personas. Bajo el supuesto de un brote epidemiológico se tienen las siguientes simulaciones:

8.5.1. Simulación 1

Se consideran las condiciones iniciales: $S_0 = 305100$, $E_0 = 10000$, $I_0 = 5000$ y $R_0 = 500$. Para las soluciones numéricas, se plantea un escenario en el cual, el número de personas que nacen en un día es de $\mu = 20$ y la tasa de mortalidad es de $k = 0,00004$. El contagio entre las personas es de un 50 % ($\beta = 0,5$) y de estas personas contagiadas el 80 % desarrolla la enfermedad ($\alpha = 0,8$). Además, se supondrá que el 40 % de las personas se recuperan diariamente ($\gamma = 0,4$) y que solo el 5 % de ellos pierden inmunidad ($\theta = 0,05$). En este caso, el número reproductivo básico sin implementar la

estrategia de control es $R_0 = 1,25$; es decir, que cada persona infectada contagia aproximadamente una persona por día.

En la Figura (8.5.1) se muestra el comportamiento de las poblaciones de personas susceptibles, expuestos, infectados y recuperados sin implementación del control (línea continua) y con implementación del control (línea punteada), mientras que la Figura (8.5.1) muestra el comportamiento de la variable de control con respecto al tiempo. Particularmente, La Figura (8.5.1) muestra que el control implementado permanece en la cota superior de 100 % durante el periodo total de implementación de la estrategia, y el último día decrece instantáneamente hasta alcanzar la cota inferior de 0 %.

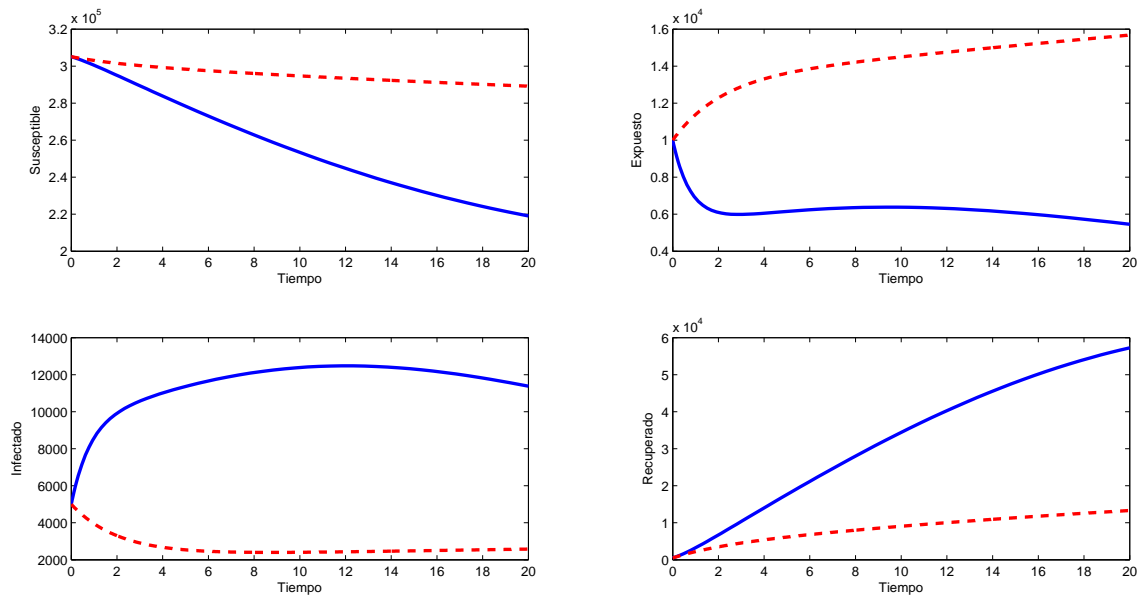


Figura 8.1: Comparación entre el comportamiento de la población sin la implementación del control (línea continua) y con la implementación del control (línea punteada).

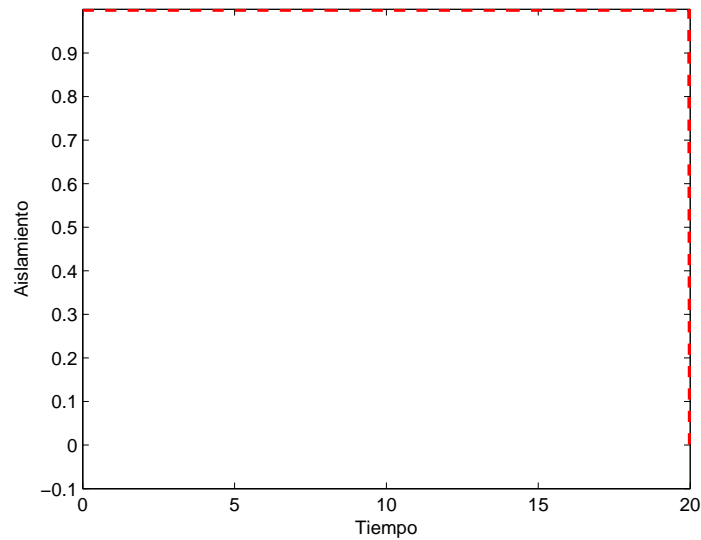


Figura 8.2: Control respecto al tiempo.

8.5.2. Simulación 2

Se considera las condiciones iniciales: $S_0 = 360000$, $E_0 = 35000$, $I_0 = 17500$ y $R_0 = 700$. Para las soluciones numéricas, se plantea un escenario en el cual, el número de personas que nacen en un día es de $\mu = 39$ y la tasa de mortalidad es de $k = 0,00004$. El contagio entre las personas es de un 60% ($\beta = 0,6$) y de estas personas contagiadas el 75% desarrolla la enfermedad ($\alpha = 0,75$). Además, se supondrá que el 45% de las personas se recuperan diariamente ($\gamma = 0,45$) y que solo el 10% de ellos pierden inmunidad ($\theta = 0,10$). En este caso, el número reproductivo básico sin implementar la estrategia de control es $R_0 = 1,0$; es decir, que cada persona infectada contagia aproximadamente una persona por día.

En la Figura (8.5.2) se muestra el comportamiento de las poblaciones de personas susceptibles, expuestos, infectados y recuperados sin implementación del control (línea continua) y con implementación del control (línea punteada), mientras que la Figura (8.5.2) muestra el comportamiento de la variable de control con respecto al tiempo. Particularmente, La Figura (8.5.2) muestra que el control implementado permanece en la cota superior de 100% durante el periodo total de implementación de la estrategia, y el último día decrece instantáneamente hasta alcanzar la cota inferior de 0%.

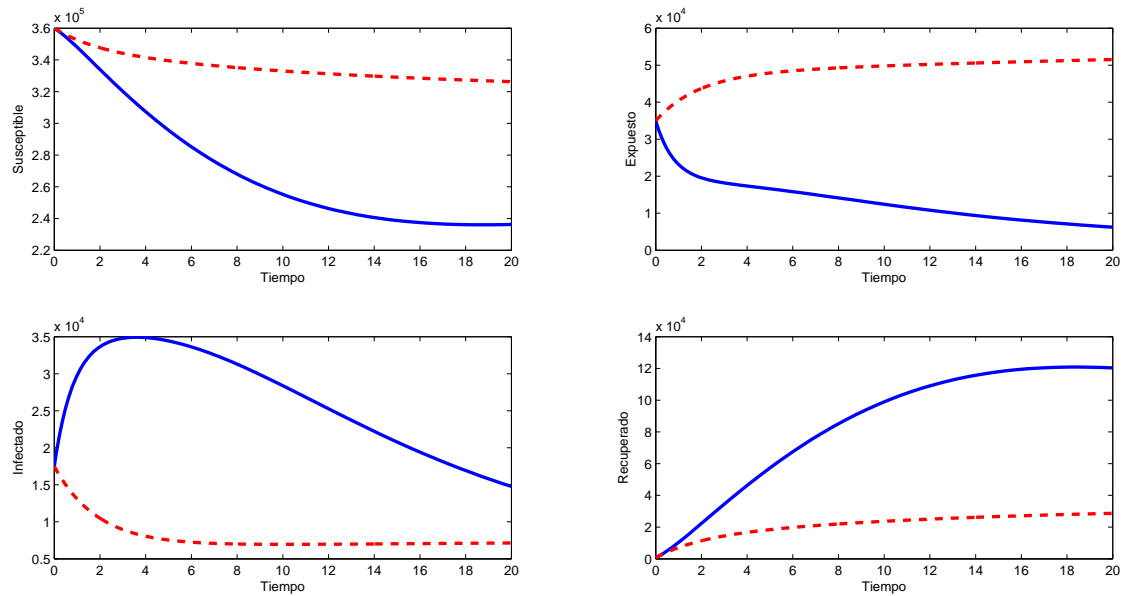


Figura 8.3: Comparación entre el comportamiento de la población sin la implementación del control (línea continua) y con la implementación del control (línea punteada).

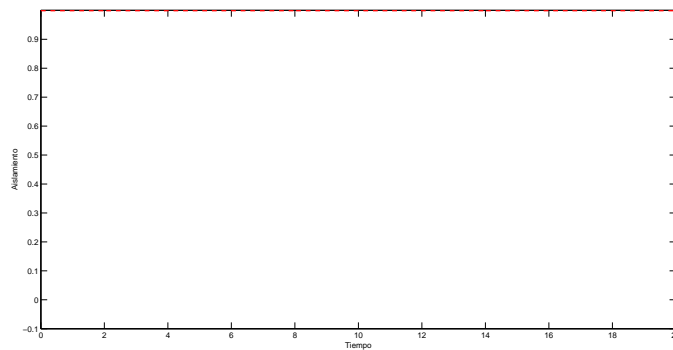


Figura 8.4: Control respecto al tiempo.

Nota 8.1. Las soluciones numéricas se realizaron el con software MATLAB con licencia número 1081117.

Conclusiones

En este trabajo se formuló y analizó un modelo matemático determinístico para la transmisión de la influenza A aplicado a la ciudad de San Juan de Pasto (Nariño). Dado que la presencia de la influenza, en particular en la ciudad de Pasto, está ligada a factores ambientales (cambios abruptos de clima en un día), conductuales del humano (uso de medidas de protección personal), y socio-económicos, entonces tales factores deben tenerse en cuenta para la formulación e implementación de estrategias de control adecuadas. Prevenir el contagio con el virus de la influenza requiere de un enfoque multifacético. La diseminación del virus de la influenza se puede producir entre los pacientes, personal de salud, y las visitas a centros hospitalarios. Según [39] las principales estrategias de prevención para la influenza son: administración de la vacuna contra la influenza, implementación del protocolo para la higiene respiratoria y el manejo de la tos, implementación de medidas de control de ingeniería y ambiental de la infección, y el aislamiento de pacientes. Esta última estrategia puede ser entendida como el conjunto de procedimientos que permite la separación de pacientes infectados de los huéspedes susceptibles, durante el período de transmisibilidad de la enfermedad, en lugares y condiciones tales que permitan cortar la cadena de transmisión de infecciones de acuerdo a la vía de transmisión de los patógenos involucrados [5]. La exitosa implementación de no solo muchas, sino de todas, estas estrategias dependen de la presencia de las claras políticas administrativas y el liderazgo organizador que promueven y facilitan la observancia de estas recomendaciones entre las personas dentro del ámbito de cuidados de la salud, incluso los pacientes y las visitas [39].

Por tales razones en el presente trabajo se consideró el aislamiento como la única estrategia de control a implementar en el modelo matemático. El análisis cualitativo del sistema de ecuaciones diferenciales, reveló la existencia de tres soluciones de equilibrio: una solución de equilibrio libre de infección P_0 donde solamente existen individuos susceptibles, y una solución de equilibrio endémica P_1 en la cual coexisten las poblaciones de individuos susceptibles, expuestos, infectados y recuperados. Una solución de equilibrio epidemiológicamente interesante P_2 se obtuvo cuando la población de individuos infectados alcanza un valor umbral máximo ($I = I^*$) en la cual la población de individuos susceptibles se extingue completamente, indicando una epidemia global en Pasto. Las condiciones de estabilidad de dichas soluciones de equilibrio se obtiene en términos del número reproductivo básico (R_0), indicando que si $R_0 < 1$ la solución de equilibrio libre de infección P_0 es local y asintóticamente estable, caso contrario es inestable.

La estabilidad asintótica del equilibrio endémico P_2 no depende de R_0 , y logró probarse que siempre es local y asintóticamente estable en la región de interés biológico. Lo anterior enciende las alarmas, pues controlar la enfermedad de influenza bajo el supuesto de que $I = I^*$ es realmente complicado. Implementado la estrategia de control por aislamiento se planteó un problema de con-

trol óptimo, y utilizando el Principio del Máximo de Pontriagyn se dedujo condiciones necesarias para la existencia de una solución óptima y control óptimo.

Los resultados numéricos del problema de control óptimo dan una luz a la emergencia causada por la existencia de la solución de equilibrio P_2 . Desde el punto de vista epidemiológico, una epidemia de influenza a escala global en la ciudad de Pasto, puede ocurrir en una población altamente vulnerable a la enfermedad. Por tal razón en las soluciones numéricas del problema de control óptimo se planteó estos escenarios. Los resultados en las dos simulaciones revelan que si se implementa la estrategia de control por aislamiento durante 20 días consecutivos se logra reducir el número de infectados hasta aproximadamente el séptimo día y luego tiende a mantenerse constante el resto del tiempo, mientras que sin el control la población de infectados en la simulación 1, aumenta aproximadamente hasta el día 12 y luego tiende a disminuir, en cambio, en la simulación 2, esta población aumenta considerablemente hasta el día 5 y luego disminuye. Adicionalmente, los resultados numéricos revelan que para lograr un control costo-efectivo de la enfermedad de influenza en la población el control por aislamiento debe implementarse en su totalidad, esto es, aislar al 100 % de los infectados durante los 20 días de implementación de la estrategia, además, en las simulaciones 1 y 2, la población de expuestos al implementar el control crecen, por lo tanto la aplicación del control no es más óptima.

Apéndice

.1. Desigualdad

$$g - \frac{\beta}{k}(1 - R_1), \quad (.23)$$

se reemplaza g definido en (5.12), en (.23)

$$q - \frac{(\gamma + k)}{\alpha} - 1 - \frac{\gamma}{k + \theta} - \frac{\beta}{k}(1 - R_1), \quad (.24)$$

reemplazando q definido en (5.6), en (.24) se tiene

$$\begin{aligned} & \frac{(\alpha + k)(\gamma + k)}{k\alpha} (1 - R_1) - \frac{(\gamma + k)}{\alpha} - 1 - \frac{\gamma}{k + \theta} - \frac{\beta}{k}(1 - R_1) \\ & (1 - R_1) \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \beta\alpha}{k\alpha} \right] - \left[\frac{(\gamma + k)(k + \theta) + \alpha(k + \theta) + \alpha\gamma}{\alpha(k + \theta)} \right] \\ & \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \beta\alpha}{k\alpha} \right] - R_1 \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \beta\alpha}{k\alpha} \right] - \left[\frac{(\gamma + k)(k + \theta) + \alpha(k + \theta) + \alpha\gamma}{\alpha(k + \theta)} \right] \\ & \frac{(\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k) - \beta\alpha(k + \theta) - k(\gamma + k)(k + \theta) - k\alpha(k + \theta) - k\alpha\gamma}{k\alpha(k + \theta)} - R_1 \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \beta\alpha}{k\alpha} \right] \\ & \frac{\alpha(\gamma + k)(\theta + k) - k\alpha(k + \theta) - k\alpha\gamma - \beta\alpha(k + \theta)}{k\alpha(k + \theta)} - R_1 \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \beta\alpha}{k\alpha} \right] \\ & \frac{\alpha\gamma(\theta + k) - k\alpha\gamma - \beta\alpha(k + \theta)}{k\alpha(k + \theta)} - R_1 \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \beta\alpha}{k\alpha} \right] \\ & \frac{\alpha\gamma\theta - \beta\alpha(k + \theta)}{k\alpha(k + \theta)} - R_1 \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \beta\alpha}{k\alpha} \right], \end{aligned}$$

en lo anterior, se reemplaza R_1 definido en (5.7)

$$\frac{\alpha\gamma\theta - \beta\alpha(k + \theta)}{k\alpha(k + \theta)} - \left(\frac{\alpha\gamma\theta}{(k + \theta)(k + \alpha)(k + \gamma)} \right) \left[\frac{(\alpha + k)(\gamma + k) - \beta\alpha}{k\alpha} \right]$$

$$\frac{\alpha\gamma\theta - \beta\alpha(k + \theta)}{k\alpha(k + \theta)} - \frac{\alpha\gamma\theta}{k\alpha(k + \theta)} - \frac{\alpha^2\gamma\theta\beta}{(k + \theta)(k + \alpha)(k + \gamma)k\alpha}$$

$$\frac{-\beta\alpha(k + \theta)}{k\alpha(k + \theta)} - \frac{\alpha^2\gamma\theta\beta}{(k + \theta)(k + \alpha)(k + \gamma)k\alpha}$$

.2. Estabilidad del equilibrio endémico

▪

$$a_1 > 0$$

$$\frac{\beta I}{N} + 4k + \alpha + \gamma + \theta > 0$$

▪

$$a_1 a_2 - a_3 > 0$$

$$\left(\frac{\beta I}{N} + 4k + \alpha + \gamma + \theta \right) \left((k + \gamma)(k + \theta) + (k + \alpha) \left(\frac{\beta I}{N} + k \right) + \left(\frac{\beta I}{N} + 2k + \alpha \right) (2k + r + \theta) - \frac{\alpha\beta S}{N} \right)$$

$$- \left(-\frac{\alpha\beta S}{N} (2k + \theta) + (\alpha + k) \left(\frac{\beta I}{N} + k \right) (2k + \gamma + \theta) + \left(\frac{\beta I}{N} + 2k + \alpha \right) (k + \gamma)(k + \theta) \right) > 0$$

$$\left(\frac{\beta I}{N} + 4k + \alpha + \gamma + \theta \right) (k + \gamma)(k + \theta) + \left(\frac{\beta I}{N} + 4k + \alpha + \gamma + \theta \right) (k + \alpha) \left(\frac{\beta I}{N} + k \right)$$

$$+ \left(\frac{\beta I}{N} + 4k + \alpha + \gamma + \theta \right) \left(\frac{\beta I}{N} + 2k + \alpha \right) (2k + r + \theta) - \left(\frac{\beta I}{N} + 4k + \alpha + \gamma + \theta \right) \frac{\alpha\beta S}{N} + \frac{\alpha\beta S}{N} (2k + \theta)$$

$$- (\alpha + k) \left(\frac{\beta I}{N} + k \right) (2k + \gamma + \theta) - \left(\frac{\beta I}{N} + 2k + \alpha \right) (k + \gamma)(k + \theta) > 0$$

$$\left(\frac{\beta I}{N} + 2k + \gamma + \theta \right) (k + \gamma)(k + \theta) + \left(\frac{\beta I}{N} + 4k + \alpha + \gamma + \theta \right) (k + \alpha) \left(\frac{\beta I}{N} + k \right)$$

$$+ \left[\alpha \left(\frac{\beta I}{N} + 3k + \gamma + \theta \right) + \left(\frac{\beta I}{N} + 2k \right) \left(\frac{\beta I}{N} + 3k + \gamma + \theta \right) + \alpha(k + \alpha) \right] [2k + \gamma + \theta]$$

$$- \left(\frac{\beta I}{N} + 2k + \alpha + \gamma \right) \frac{\alpha\beta S}{N} > 0$$

▪

$$a_4 > 0$$

$$\left[\frac{\beta I}{N}(\alpha + k) + k(\alpha + k) \right] (k + \gamma)(k + \theta) - \alpha k(k + \theta) \frac{\beta S}{N} - \alpha \gamma \theta \frac{\beta I}{N} > 0$$

$$\frac{\beta I}{N}(\alpha + k)(k + \gamma)(k + \theta) + k(\alpha + k)(k + \gamma)(k + \theta) - \alpha k(k + \theta) \frac{\beta S}{N} - \alpha \gamma \theta \frac{\beta I}{N} > 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\beta I}{N} [k^3 + k^2(\alpha + \gamma + \theta) + k\theta(\alpha + \gamma) + k\alpha\gamma] + k^4 + k^3(\alpha + \gamma + \theta) + k^2\theta(\alpha + \gamma) + k^2\alpha\gamma + k\alpha\theta \\ - k\alpha(k + \theta) \frac{\beta S}{N} > 0 \end{aligned}$$

.3. Estabilidad del punto de equilibrio P_2

▪

$$a_1 > 0$$

$$(h + \gamma + \theta + 4k + \alpha) > 1$$

$$a_1 a_2 - a_3 > 0$$

$$\begin{aligned} [(h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)](h + k)(\alpha + \gamma + \theta + 3k) + (\alpha + k)(\theta + k) \\ + (\gamma + k)(\theta + k) + (\alpha + k)(\gamma + k) - (h + k)((\alpha + k)(\theta + k) + (\gamma + k)(\theta + k) \\ + (\alpha + k)(\gamma + k)) - (\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k) > 0. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} [(h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)](h + k)(\alpha + \gamma + \theta + 3k) + (\alpha + k)(\theta + k)^2 + (\gamma + k)(\theta + k)^2 \\ + (\gamma + 2k + \alpha)[(\alpha + k)(\theta + k) + (\gamma + k)(\theta + k) + (\alpha + k)(\gamma + k)] > 0 \end{aligned}$$

▪

$$(a_1 a_2 - a_3) a_3 - a_1^2 a_4 > 0$$

$$\begin{aligned} & \underbrace{((h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)(h + k)(\alpha + \gamma + \theta + 3k) + (\alpha + k)(\theta + k)^2 + (\gamma + k)(\theta + k)^2)}_n \\ & + (\gamma + 2k + \alpha) [(\alpha + k)(\theta + k) + (\gamma + k)(\theta + k) + (\alpha + k)(\gamma + k)] \\ & \underbrace{(h + k)}_r \left[\underbrace{(\alpha + k)(\theta + k) + (\gamma + k)(\theta + k) + (\alpha + k)(\gamma + k)}_s + \underbrace{(\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k)}_m \right] \\ & - \left[\underbrace{(h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)^2}_o \right] \left[\underbrace{(h + k)(\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k)}_p - h\alpha\gamma\theta \right] > 0 \end{aligned}$$

Para verificar que $(a_1a_2 - a_3)a_3 - a_1^2a_4 > 0$, solamente es necesario efectuar las siguientes operaciones: $nm - op$ y $nrs - w$ para poder cancelar los términos negativos

$$\begin{aligned}
 & nm - op = \\
 & (h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)(h + k)(\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k) [\alpha + \gamma + \theta + 3k - (h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)] \\
 & \quad \underbrace{(h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)(h + k)(\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k)(-h - k)}_w \\
 & \quad nrs - w \\
 & (h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)(h + k)(h + k) [(\alpha + \gamma + \theta + 3k - (\gamma + k))] \\
 & (h + \gamma + \theta + 4k + \alpha)(h + k)(h + k) [(\alpha + \theta + 2k)] > 0
 \end{aligned}$$

■

$$\begin{aligned}
 & a_4 > 0 \\
 & (h + k)(\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k) - h\alpha\gamma\theta > 0 \\
 & h\alpha\gamma k + h\alpha k(\theta + k) + hk(\gamma + k)(\theta + k) + k(\alpha + k)(\gamma + k)(\theta + k) > 0 \\
 & h\alpha k(\gamma + \theta + k) + k(\gamma + k)(k(\alpha + k) + h) > 0
 \end{aligned}$$

Referencias

- [1] Alexander, M. E., Bowman, C., Moghadas, S. M., Summers, R., Gumel, A. B., & Sahai, B. M. (2004). A vaccination model for transmission dynamics of influenza. *SIAM Journal on Applied Dynamical Systems*, 3(4), 503-524.
- [2] Apostol, T. M. (1986). Análisis Matemático, 2a edición. Reverté, 1976. 2. *Apostol, TM Calculus, 2a edición. Reverté, 3.*
- [3] Betancourt, J., Revueltas, M., Díaz, C., & Rivero, J. (2011). Simulación de un brote de Influenza A H1N1 en una escuela primaria de Camagüey. *Revista Archivo Médico de Camagüey*, 15(6), 946-953.
- [4] Brooks, G. F., Carroll, K., Butel, J. S., Morse, S. A. & Mietzner, T. (2007). Microbiología médica. (Ed. 24) The McGraw-Hill Companies, Inc.
- [5] Casanova, A., Martínez, I., & Román, M. (1977). Aislamiento y tipificación del virus de la influenza equina en Chile. *Archivos de Medicina Veterinaria*, 9(2), 91-93.
- [6] Castro, C. A., Londoño, L. A., & Valdés, J. C. (2005). Modelación y simulación computacional usando sistemas de información geográfica con dinamica de sistemas aplicados a fenómenos epidemiológicos. *Revista facultad de ingeniería Universidad de Antioquia*, (34), 86-100.
- [7] Cox N., & Subbarao, K. (2001) Global epidemiology of influenza: past and present. *Annual review of medicine*, 51(1): 407-421.
- [8] Cruz-Pacheco, G., Esteva, L., Minzoni, A.A, Panayotaros, P., & Smyth, N. F.(2010). Modelación matemática de la epidemia.
- [9] DANE. (2017). Estimación y proyección de población nacional, departamental y municipal total por área 1985-2020. Información estadística. Recuperado de: <http://www.dane.gov.co/reloj/FENOMECE>, Recuperado de: <http://www.fenomec.unam.mx>.
- [10] Esteva, L., Hernández, G., & Zepeda, M. (1991). Matemáticas y Epidemiología. *Ciencias*, 24, 54-63.
- [11] Fresnadillo-Martínez, M. J., García-Sánchez, E., García-Merino, E., del Rey, Á. M., & García-Sánchez, J. E. (2013). Modelización matemática de la propagación de enfermedades infecciosas: de dónde venimos y hacia dónde vamos. *Revista Española de Quimioterapia*, 26(2), 81-91.
- [12] Galindo, S., Rodríguez, M. A., & Cervantes, J. L. (2013). Las matemáticas de las epidemias: caso México 2009 y otros. *Ciencia Ergo-Sum*, 20(3), 238-246.

- [13] García-García, J., & Ramos, C. (2006). La influenza, un problema vigente de salud pública. *salud pública de mo*, 48(3), 244-267.
- [14] González-Parra, G., Villanueva, R. J., & Segovia, L. (2012). Dinámica del virus pandémico AH1N1/09 en la población de Venezuela. *Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal*, 37(4), 306-311.
- [15] Government du Canada. (13 de octubre del 2017). Public health agency of canada (internet). Recuperado de: <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/influenza-grippe-a-eng.php>
- [16] Hocking, M. (1991). Optimal control, An intrudccion to the theory with applications. Estados Unidos por Oxford University Press Inc., Nex York, ed.??
- [17] Instituto Nacional de Salud. (2017). Boletín clima y salud: 3^a Versión. Colombia. Recuperado de: <http://www.ins.gov.co:81/Apoyo-a-las-Entidades-Territoriales/Forms/AllItems.aspx.mx/doctos/lineamientos/influenza/documento-tecnico-influenza.pdf>
- [18] Kock, K., Tavares, E. G., Traebert, J. L., & Maurici, R. (2017). Cálculo de la tasa de reproductividad (R_0) a través de simplificación del modelo SIR aplicado a la epidemia de la Influenza A(H1N1) ocurrida en 2009 en Brasil. *Revista de Epidemiología y Control de Infección*, 7(2).
- [19] Linzitto, O. R., Espinoza, C., Rodríguez, C. A., & Pecoraro, M. (2005). Reseña sobre vigilancia y prevención de la influenza aviar y rol zoonótico. *Acta bioquímica clínica latinoamericana*, 39(4), 485-492.
- [20] Liu D. (2013). Molecular detection of human viral pathogens. New York, CRC Press.
- [21] Ma, S., & Xia, Y. (2008). Mathematical understanding of infectious disease dynamics. (Vol. 16). World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd.
- [22] Matsuzaki Y, Sugawara K, Mizuta K, Tsuchiya E, Muraki Y, Hongo S, ... ,& Nakamura K. (2002). Antigenic and genetic characterization of influenza C viruses which caused two outbreaks in Yamagata City, Japan, in 1996 and 1998. *Journal of clinical microbiology*; 40(2): 422-429.
- [23] Montesinos-López, O. A., & Hernández-Suárez, C. M. (2007). Modelos matemáticos para enfermedades infecciosas. *Salud pública de méxico* , 49(3), 218-226.
- [24] Montoya,J. (2017). Modelado de transmisión de la malaria con una fuerza de infección no convencional y transmisión vertical (tesis de maestría). Universidad del Quindío, Facultad de ciencias básicas. Colombia.
- [25] Murray E., Bowman, C., Feng, Z., Gardam, M., Moghadas, S., Rost, G., Wu, J. & Yan, P. (2007). Emergence of drug resistance: implications for antiviral control of pandemic influenza Medical Microbiology. *Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences*, 274(1619), 1675-1684.

- [26] Navarro-Robles, E., Martínez-Matsushita, L., López-Molina, R., Fritz-Hernández, J., Flores-Aldana, B. A., & Mendoza-Pérez, J. C. (2012). Modelo para estimación del comportamiento epidémico de la influenza A (H1N1) en México. *Pan American Journal of Public Health*, 31(4).
- [27] Núñez-Olivares, F. S. (2014). Estudio de modelos matemáticos para comportamiento social en procesos epidemiológicos. Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas. Santiago de Chile.
- [28] OMS. (2014). Organización mundial de la salud. (Nota descriptiva) N°331. Recuperado de: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/es/>
- [29] Osterhaus, A., Rimmelzwaan, G., Martina, B., Bestebroer, T., & Fouchier, R. (2000). Influenza B virus in seals. *Science*, 288(5468): 1051-1053.
- [30] Patiño, J. (2010). Modelos determinísticos y estocásticos SI y SIR para difusión de enfermedades contagiosas. (Tesis de maestría). Universidad Nacional de Colombia, Departamento de Matemáticas. Colombia.
- [31] Perko, L.(2000) Differential Equations and Dynamical Systems. New York, ed. 3: Springer-Verla.
- [32] Piñón-Ramos, A., Oropesa-Fernández, S., Aragonés-López, C., Acosta-Herrera, G. A. B., & Hernández-Espinosa, B. (2005). Influenza y vacunación. *Revista Biomédica*, 16(1).
- [33] Pava-Salgado, E. (2011). Modelado matemático de la transmisión de la gripe A(H1N1). *Matemáticas: Enseñanza Universitaria*, 18(1).
- [34] Prieto, K. (2009). Control Óptimo de una Epidemia (tesis de maestría). Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Ciencias. México.
- [35] Prosper, O., Saucedo, O., Thompson, D., Torres-Garcia, G., Wang, X., & Castillo-Chavez, C. (2011). Modeling control strategies for concurrent epidemics of seasonal and pandemic H1N1 influenza. *Mathematical Biosciences and Engineering*, 8(1), 141-170.
- [36] Reina, J., Ballesteros, F., Mesquida, X., Galmes, M., de Gopegui, E. R., & Ferres, F. (2001). Bronquiolitis causadas por el virus Influenza tipo A. Una enfermedad infecciosa emergente. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 19(10), 467-470.
- [37] Ruíz, J. (2012). Modelización de la epidemia de la gripe A (H1N1) mediante redes aleatorias en un entorno de computación distribuida. (Proyecto final de carrera). Universidad Politécnica de Valencia. España.
- [38] Ryan J.(2008). Pandemic influenza: emergency planning and community preparedness. CRC Press.
- [39] Alerta Epidémica y Respuesta .Plan mundial de la OMS de preparación para una pandemia de influenza. Ginebra, Organización Mundial de la Salud,2005 (Documento WHO/CDS/CSR/GIP/2005.5)
- [40] Santamaria-Rodriguez, J. (2015). Modelización y simulación del comportamiento epidemiológico de la gripe en la ciudad de Barcelona. (Trabajo final de grado). Universitat Politècnica de Catalunya. España.

- [41] Santa-Olalla-Peralta, P., Cortes-García, M., Limia-Sánchez, A., Andrés-Prado, J., Pachón-del-Amo, I., & Sierra-Moros, M. (2010). Critically ill patients with 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection in Spain: factors associated with death, April 2009-January 2010. *Revista española de salud pública*, 84(5), 547-567.
- [42] Scoppetta, O. (2006). Discusión sobre la evaluación de impacto de programas y proyectos sociales en salud pública. *Universitas Psychologica*, 5(3), 695-704.
- [43] Secretaría de Salud, Dirección general de epidemiología. (2014). Influenza. (Documento técnico). Recuperado de: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/lineamientos/influenza/documento-tecnico-influenza.pdf>
- [44] Segura, A. (2010). ¿ Qué se puede aprender de la gestión de la gripe pandémica?. *Gaceta Sanitaria*, 24(4), 269-271.
- [45] Seneff, S., Swanson, N., Li, C. (2015). Aluminum and Glyphosate Can Synergistically Induce Pineal Gland Pathology: Connection to Gut Dysbiosis and Neurological Disease. *Agricultural Sciences*, 6(01): 42.
- [46] Shao, H. (2012). The evolution of influenza viruses. Vol 4 No.10A.
- [47] Shors, T. (2011). Understanding viruses. 2a ed. Estados Unidos.
- [48] Simonsen L. (1999). The global impact of influenza on morbidity and mortality. *Vaccine*, (17), 3-10.
- [49] Sosa, U. (2004). Problema lineal de control óptimo con funcional objetivo cuadrático y con parámetros. Departamento de Matemáticas. Universidad del Valle.
- [50] Ocarra, González, L., Casanova, M., Guerra, D. & Sanabria, J., (2010). Inmunopatología de la influenza A H1N1. *Revista Ciencias Médicas, Pinar del Río*, 14(1).
- [51] Taubenberger, J., Morens, D.(2010). The pathology of influenza virus infections. *Annual review of pathology*, 3.
- [52] Taubenberger J, & Morens D. (2010). Influenza: the once and future pandemic. *Public health reports*, 125(3), 16.
- [53] Trujillo-Salazar, C. A., Toro-Zapata, H. D., & Muñoz-Loaiza, A. (2013). Modelado matemático de una enfermedad infecciosa en un centro de reclusión y estrategias óptimas de control preventivo. *Revista de Salud Pública*, 15(6), 904-920.
- [54] Vélez H. (2002). Influenza: actualización de conceptos. *Latreia*, 15(4): 233-241.
- [55] Vivas-Barber, A. L., Castillo-Chavez, C., & Barany, E. (2014). Dynamics of an “SAIQR” Influenza Model. *Biomath*, 3(2), 1409251.
- [56] Zavala, M., & López, G. (1999). Virus influenza: enigma del pasado y del presente. *Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Mex*, 12(4): 290-299.8