



Universidad de Oviedo

Facultad de Ciencias

Grado en Matemáticas

Trabajo de Fin de Grado

Modelos epidemiológicos

Autora: Paula Ferrero Roza

Supervisado por:

Santiago Ibáñez Mesa

Pablo Pérez Riera

Índice general

Resumen	5
1. Introducción	7
2. Transmisión de enfermedades infecciosas: conceptos y modelado	11
2.1. Modelo de referencia	11
2.2. Tasas lineales de transferencia	13
2.3. Incidencia de la enfermedad	14
2.4. Inmunidad	15
2.5. Factores demográficos	16
2.6. Latencia e incubación	17
2.7. Rutas de transmisión	18
2.8. Estructura de edad	19
2.9. Factores de control y prevención	20
2.10. Número de reproducción básico	22
3. Herramientas para el estudio cualitativo de ecuaciones diferenciales	23
3.1. Preliminares	23
3.2. Linealización	25
3.3. Análisis de la dinámica en una dimensión	27
3.4. Análisis de la dinámica en dos dimensiones	28
3.5. Funciones de Lyapunov	30

4. Estudio de algunos modelos clásicos	33
4.1. Modelo de Kermack-McKendrick	34
4.1.1. Propiedades de las soluciones	35
4.1.2. Estudio cualitativo del sistema	38
4.1.3. Gravedad de la epidemia y fórmula del tamaño final	39
4.1.4. Teorema del umbral de Kermack-McKendrick	40
4.2. Modelo de enfermedad sin inmunidad, SIS	41
4.3. Modelo con demografía	44
4.3.1. Análisis de la estabilidad local de los equilibrios	45
4.3.2. Estabilidad global de P_0	46
4.3.3. Estabilidad global de P^*	47
4.3.4. Diagrama de bifurcación	48
4.4. Modelo con población no constante	49
4.5. Modelo con transmisión por un vector: Ross-MacDonald	53
4.5.1. Análisis de la estabilidad local de los equilibrios	57
4.5.2. Estabilidad global de P_0	58
4.5.3. Estabilidad global de P^*	58
4.5.4. Diagrama de bifurcación	59
5. Ajuste de parámetros	61
5.1. El método de ajuste de mínimos cuadrados	61
5.2. Estimación de los parámetros de modelos epidemiológicos.	65
5.3. Simulación del ajuste de un modelo	66
Bibliografía	75

Resumen

En este trabajo veremos cómo aplicar los modelos matemáticos al estudio de la transmisión de las enfermedades infecciosas. En nuestro análisis nos apoyaremos en el libro de Michael Y. Li titulado “*An Introduction to Mathematical Modeling of Infectious Diseases*” [7]. Comenzaremos explicando algunos de los conceptos esenciales de la transmisión de enfermedades infecciosas junto con su correspondiente traducción al lenguaje matemático. A continuación, mostraremos los resultados teóricos sobre el estudio cualitativo de ecuaciones diferenciales ordinarias que aplicaremos posteriormente en varios ejemplos de modelado. En cada uno de estos ejemplos nos centraremos en el estudio de la estabilidad de los puntos de equilibrio, lo que nos indicará cómo evolucionará la enfermedad. Por último, veremos cómo podemos estimar los valores de los parámetros que intervienen en el modelo de manera que la bondad del ajuste del modelo a la realidad sea la mejor posible. Para ello, comentaremos brevemente el método de ajuste por mínimos cuadrados y realizaremos una simulación con Matlab para mostrar cómo la predicción del modelo se ajusta satisfactoriamente a una colección de datos.

Capítulo 1

Introducción

Los modelos epidemiológicos han ganado bastante popularidad este último año como consecuencia de la situación provocada por la transmisión del coronavirus SARS-CoV-2, más conocido por Covid-19. Ahora bien, ¿qué es un modelo epidemiológico?, ¿para qué se utiliza?

Los modelos matemáticos constituyen una representación abstracta de la evolución de fenómenos o procesos de la naturaleza. Motivados por las circunstancias actuales nos ocuparemos de los modelos relacionados con los procesos de transmisión de enfermedades infecciosas, es decir, las causadas por microorganismos patógenos como bacterias, virus o parásitos que se transmiten entre individuos. A estos modelos los denominamos modelos epidemiológicos.

Antes de continuar, hemos de diferenciar el significado de los conceptos de endemia, epidemia y pandemia. Cuando una enfermedad aparece de forma regular en una población o región determinada y se mantiene durante un periodo de tiempo, diremos que la enfermedad es *endémica*. Si el número de infectados aumenta más de lo normal y la enfermedad se propaga rápidamente, hablaremos de *epidemia*. Y en el caso de que la enfermedad se extienda a muchas más regiones afectando a casi toda la población, estaremos ante una *pandemia*.

Mediante el uso de modelos epidemiológicos podemos obtener información sobre cómo se transmite una cierta enfermedad en la que estemos interesados, lo que nos permite a su vez predecir su evolución en la población. Como resultado, podremos estimar la gravedad de la situación y proponer las medidas necesarias de control y prevención. También analizaremos en qué condiciones una enfermedad se convertirá o no en una epidemia.

El procedimiento general de construcción de un modelo matemático es el siguiente:

1. Identificación: determinar cuál es el problema o fenómeno de estudio.
2. Consideraciones: establecer las hipótesis de partida y decidir qué factores son más importantes y cuáles se pueden ignorar.

3. **Construcción:** traducir el problema a lenguaje matemático mediante una colección de ecuaciones en las que intervienen un conjunto de variables y parámetros adecuados.
4. **Análisis:** resolver las ecuaciones (en el caso de que exista solución) para expresar las variables desconocidas en función de las conocidas y aplicar los conocimientos matemáticos necesarios para obtener información sobre los parámetros o el comportamiento del fenómeno.
5. **Interpretación:** comparar la solución del modelo con la del problema real para ver si se asemejan. En caso contrario habría que revisar y ajustar las consideraciones de partida.
6. **Validación:** comprobar que la solución del modelo concuerda con los datos del problema real.
7. **Implementación:** en el caso de que la solución esté de acuerdo con los datos, se puede utilizar el modelo para predecir la evolución del problema en el futuro.

Los modelos matemáticos pueden ser más o menos complejos según cómo de realista queramos que sean. Lógicamente nos interesa que el modelo se asemeje lo más posible a la realidad. Para ello tendremos que considerar una gran cantidad de variables, parámetros e hipótesis, aumentando el grado de complejidad y como consecuencia siendo necesaria una mayor cantidad de trabajo para su análisis y resolución. Incluso puede ser que se escape a nuestros conocimientos matemáticos. Sin embargo, en ciertas cuestiones no siempre va a ser necesaria tanta precisión, por lo que podríamos trabajar con modelos más sencillos obteniendo los mismos resultados. Lo ideal es construir un modelo que nos permita resolver nuestro problema a la vez que no suponga un esfuerzo desmesurado.

Para terminar esta breve introducción al modelado matemático mencionaremos algunas de los diversos criterios de clasificación:

- Según la información utilizada:

Empíricos: Se construyen a partir de la información obtenida de datos experimentales. Se caracterizan por un alto nivel de predicción pero solo son válidos en condiciones muy similares a las de los datos utilizados para su construcción. No permiten obtener mucha información sobre el comportamiento general del fenómeno.

Heurísticos: Se basan en las leyes físicas que determinan un proceso. Al contrario que los empíricos aportan más información acerca de la evolución del sistema que constituye el modelo.

- Según la aleatoriedad:

Deterministas: aquellos en los que la evolución del fenómeno depende de forma unívoca del conjunto de condiciones iniciales y de parámetros, es decir, no hay aleatoriedad en el proceso.

Estocásticos: Incluyen procesos aleatorios de forma que para un mismo conjunto de valores de variables y parámetros la solución del modelo puede no ser la misma.

En este trabajo nos ocuparemos de los modelos deterministas de compartimentos. La compartimentación consiste en dividir a la población de estudio en diferentes subpoblaciones o clases y establecer los movimientos de individuos entre ellas. El número de individuos de cada clase constituye el tamaño de la misma y se representa como una función diferenciable respecto del tiempo. El modelo describe las tasas de transferencia en términos de las posibles interacciones entre compartimentos y, al mismo tiempo, las diferentes hipótesis sobre el crecimiento de cada subpoblación. De esta forma obtenemos un sistema de ecuaciones diferenciales que constituyen nuestro modelo.

Capítulo 2

Transmisión de enfermedades infecciosas: conceptos esenciales y modelado matemático

En este capítulo comentaremos algunos de los conceptos más comunes relacionados con las enfermedades infecciosas, como son la inmunidad ante la enfermedad o los periodos de latencia e incubación. Partiremos de un modelo epidemiológico sencillo y veremos cómo podemos modificarlo para incluir las diferentes características de la enfermedad: dependencia de la edad, forma de transmisión, etc. Por último, presentaremos el número de reproducción básico, \mathcal{R}_0 , que jugará un papel importante a la hora de determinar en qué casos se dirá que hay una epidemia o no.

2.1. Modelo de referencia

En esta primera sección presentamos el modelo más sencillo de transmisión de una enfermedad infecciosa en una población: el modelo de Kermack-McKendrick. Nos servirá de referencia para introducir algunos de los conceptos básicos que usaremos a lo largo del trabajo.

En el modelo de Kermack-McKendrick se considera una población afectada por una enfermedad y cuyos individuos se agrupan en tres clases:

- los individuos que pueden contraer la enfermedad, denominados *susceptibles*; denotaremos por $S(t)$ al tamaño de este grupo en el instante t .
- los individuos *infectados*, que son aquellos que han contraído la enfermedad y son capaces de contagiar a otros; el tamaño de este grupo lo representamos por $I(t)$.
- los individuos *recuperados*, es decir, los que se han recuperado de la enfermedad, que de-

notaremos por $R(t)$.

En lo que sigue denotaremos por $N(t)$ al tamaño total de la población en el instante t , es decir,

$$N(t) = S(t) + I(t) + R(t).$$

Consideramos las siguientes hipótesis:

1. El tamaño de la población es constante.
2. El flujo de individuos entre los diferentes grupos se debe a la interacción entre los individuos de cada uno de ellos.
3. En cada unidad de tiempo, un individuo infectado puede transmitir la enfermedad a una fracción βS de los individuos susceptibles. Así, la tasa de nuevos infectados es $\beta S I$. La constante β se denomina *coeficiente de transmisión*.
4. Los infectados se recuperan con una tasa proporcional a su tamaño; denotaremos por α a la constante de proporcionalidad.
5. Una vez recuperados, los individuos no pueden contraer de nuevo la enfermedad.
6. No se incorporan nuevos susceptibles y no se consideran las posibles defunciones en ninguno de los grupos.

El diagrama de transferencia correspondiente a este modelo se ilustra en la Figura 2.1.

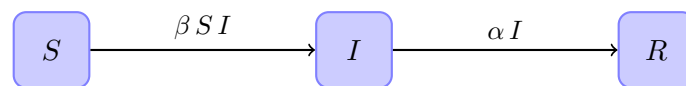


Figura 2.1: Diagrama de transferencia del modelo simple de Kermack–McKendrick.

A partir de las hipótesis anteriores se puede escribir el modelo en términos del siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S I, \\ I' &= \beta S I - \alpha I, \\ R' &= \alpha I, \end{aligned} \tag{2.1}$$

con condiciones iniciales $S(0) = S_0 > 0$, $I(0) = I_0 > 0$ y $R(0) = R_0 = 0$. Se sigue fácilmente que $N' = 0$ y que, por lo tanto, se cumple la hipótesis de que N permanece constante.

2.2. Tasas lineales de transferencia

En el modelo de Kermack-McKendrick (2.1) observamos que la *tasa de recuperación*, es decir, el flujo de individuos desde la clase I hasta la clase R , es proporcional al número de infectados en cada instante. La constante α es la tasa de recuperación *per cápita*. Nos encontraremos con estas tasas lineales en varios de los modelos que analizaremos en este trabajo. En general, consideremos un conjunto C de individuos y supongamos que la tasa de abandono de este grupo es proporcional a su tamaño

$$C'(t) = -rC(t),$$

con $r > 0$. En la Figura 2.2 se representa el flujo de individuos del conjunto C . La solución general de esta ecuación es $C(t) = C_0 e^{-rt}$, donde C_0 representa el tamaño del grupo en el instante $t = 0$.

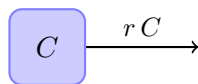


Figura 2.2: Conjunto C con tasa de abandono proporcional a su tamaño.

Así, el cociente

$$\frac{C(t)}{C_0} = e^{-rt}$$

representa la proporción de individuos que permanecen en el conjunto hasta el instante t . Por tanto, la probabilidad de abandonar el conjunto C en el intervalo $[0, t)$ viene dada por

$$F(t) = \begin{cases} 1 - e^{-rt}, & t \geq 0, \\ 0, & t < 0. \end{cases} \quad (2.2)$$

Podemos considerar F como la función de distribución de la variable aleatoria X que representa el tiempo que un individuo tarda en abandonar el conjunto. Por otro lado, F coincide con la función de distribución de una variable aleatoria exponencial de parámetro r , cuya función de densidad es $f(t) = F'(t) = e^{-rt}$. Por tanto, la esperanza de la variable exponencial X se puede interpretar como el tiempo promedio de permanencia de un individuo en el conjunto C . Se verifica la relación siguiente:

$$E(X) = \int_{-\infty}^{\infty} t f(t) dt = \frac{1}{r}.$$

Volviendo al modelo de Kermack-McKendrick representado en la Figura 2.1, el paso de individuos de I a R se ajusta al esquema anterior y, así, el periodo medio de infección se corresponde con el valor $\frac{1}{\alpha}$. A lo largo del trabajo apelaremos a estos argumentos para hacer interpretaciones

similares para otras tasas lineales de transferencia.

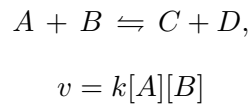
En función de este desarrollo podríamos preguntarnos qué pasaría si cambiamos la distribución de X . En esos casos, las hipótesis de partida serían distintas y se obtendrían otras maneras de modelar matemáticamente el movimiento de individuos.

2.3. Incidencia de la enfermedad

Se denomina *incidencia* de una enfermedad al número de nuevos individuos infectados en la población por unidad de tiempo. Hay múltiples formas de representar la incidencia en un modelo. A continuación se detallan aquellas que se utilizarán posteriormente en este trabajo.

En el modelo de Kermack-McKendrick la incidencia viene dada por βIS , denominada *incidencia bilineal*. Esta se basa en un análogo a la “*Ley de Acción de Masas*” para las reacciones químicas.

Consideremos una reacción química homogénea, es decir, en la que todos los reactivos se encuentran en una misma fase, gas o líquida. Entonces, la “*Ley de Acción de Masas*” establece que la velocidad v de una reacción a una temperatura dada es proporcional al producto de las concentraciones de los reactivos:



La masa total del sistema se conserva, como en todas las reacciones químicas.

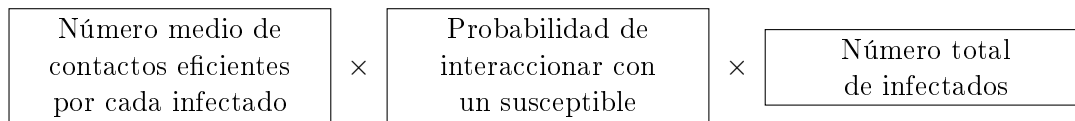
En el modelado epidemiológico, aplicar este resultado implica que, dada una población homogénea (el comportamiento de la enfermedad es el mismo para todos los individuos) con un tamaño constante, la tasa de propagación de la enfermedad es proporcional al producto del número de individuos por el de infectados, es decir, βSI .

Sin embargo, este procedimiento no se puede aplicar a los modelos que no verifiquen las condiciones mencionadas por lo que han de buscarse alternativas. Un ejemplo sería un modelo con un tamaño total de la población no constante. En este caso, si denotamos por λ el número promedio de contactos entre individuos por unidad de tiempo y por p la probabilidad de que un contacto dé lugar a una infección, se puede obtener una nueva expresión de la incidencia

$$p\lambda \frac{S(t)}{N(t)} I(t),$$

que se interpreta de la siguiente manera:

Para aligerar la notación denotamos al producto $p\lambda$ como λ , que en lo que sigue representará el



número de contagios *per cápita*. De esta forma la incidencia viene dada por

$$\lambda \frac{S(t) I(t)}{N(t)}.$$

Según la relación entre λ y el tamaño de la población podemos distinguir dos casos:

Caso 1. λ es independiente del tamaño total de la población y constante. Se habla de *incidencia estándar*.

Caso 2. λ es proporcional a N , es decir, $\lambda(N) = \beta N$ con β una constante. Se obtiene la expresión basada en la “*Ley de Acción de Masas*”:

$$\lambda(N(t)) \frac{S(t) I(t)}{N(t)} = \beta S(t) I(t).$$

2.4. Inmunidad

Tras sufrir una enfermedad infecciosa, los recuperados presentan anticuerpos que les proporcionan un cierto grado de protección frente a una posible reinfección. En algunos casos los individuos quedan inmunizados para siempre, pero en general suele ser por un tiempo limitado. Tras este periodo de inmunidad regresan a la clase de susceptibles, volviendo a ser vulnerables a la infección.

Para introducir esta nueva hipótesis en el modelo de Kermack-McKendrick se considera que una proporción δ de los recuperados pierden la inmunidad y regresan a la clase de los susceptibles. El periodo medio de inmunidad es $\frac{1}{\delta}$, ya que la tasa de transferencia es lineal, como comentamos en la Sección 2.2.

Las nuevas ecuaciones del modelo son las siguientes:

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S I + \delta R, \\ I' &= \beta S I - \alpha I, \\ R' &= \alpha I - \delta R, \end{aligned}$$

con condiciones iniciales $S(0) = S_0 > 0$, $I(0) = I_0 > 0$ y $R(0) = R_0 = 0$.

La forma de representar gráficamente este proceso sobre la población puede verse en la Figura 2.3. Este modelo recibe el nombre de SIRS.

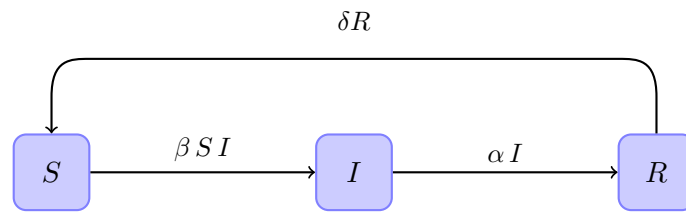


Figura 2.3: Diagrama de transferencia del modelo SIRS

2.5. Factores demográficos

En realidad los individuos de una población no son siempre los mismos, el escenario típico es que se produzcan entradas y salidas, es decir, existen movimientos demográficos que modifican la composición de la población. Las causas más comunes de estos movimientos son los nacimientos y las defunciones, pero también influyen los desplazamientos por migración (emigración e inmigración) entre otros.

Con este nuevo planteamiento el modelo base sufre diversos cambios. Supondremos que las tasas de natalidad y de mortalidad son proporcionales al tamaño de los grupos en los que intervienen. Los nacimientos solamente involucran a los susceptibles (se supone que todos los descendientes nacen sanos, independientemente de si la madre está infectada o no), mientras que las pérdidas se producen en todas las clases (S , I y R) y representan la mortalidad total en cada grupo.

Se denota por b la tasa de natalidad *per cápita* de la población total N y por d_S , d_I y d_R las tasas de mortalidad *per cápita* en los diferentes grupos.

El sistema de ecuaciones que resulta es el siguiente:

$$S' = bN - \beta I S - d_S S,$$

$$I' = \beta I S - (\alpha + d_I) I,$$

$$R' = \alpha I - d_R R,$$

$$N = S + I + R.$$

La Figura 2.4 muestra el flujo de individuos entre las diferentes clases para este modelo.

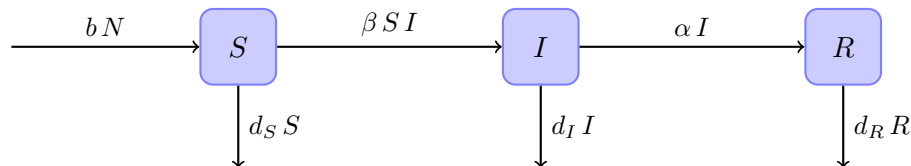


Figura 2.4: Diagrama de transferencia del modelo con tasas de natalidad y mortalidad.

2.6. Latencia e incubación

Inicialmente, cuando un individuo se contagia se distinguen dos fases. Por una parte, la infección puede no manifestarse inmediatamente en los individuos contagiados, sino que transcurre un tiempo hasta que aparecen los primeros síntomas. Este intervalo de tiempo se conoce como *periodo de incubación*. Por otra parte, un individuo infectado puede no ser capaz de contagiar desde el instante en el que contrae la enfermedad, ya que esta se encuentra en un estado de latencia. El tiempo que transcurre desde que es infectado hasta que comienza a contagiar se denomina *periodo de latencia*.

En la Figura 2.5 se puede observar la relación entre los diferentes intervalos de tiempo que transcurren desde que un individuo se infecta hasta que se recupera.

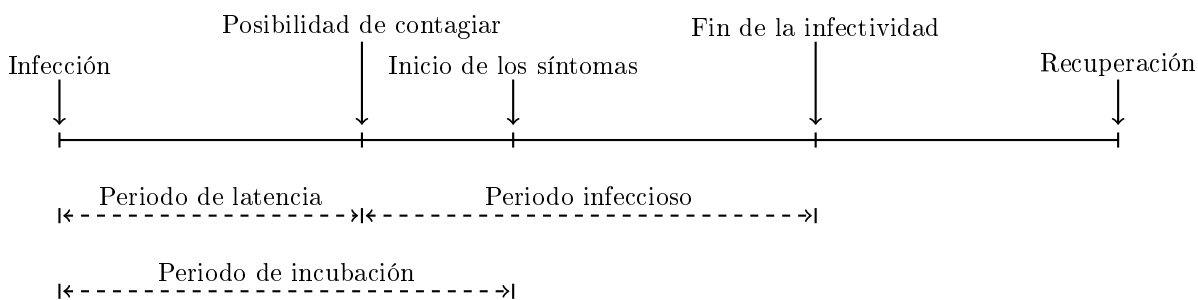


Figura 2.5: Periodos de incubación, latencia e infección.

Para incorporar el concepto de latencia al modelo se considera una nueva clase de individuos, los *latentes*, cuyo tamaño lo representaremos por $E(t)$. Los individuos latentes se mueven a la clase de infectados con una tasa igual a εE .

En este modelo, además de añadir la nueva hipótesis, se mantienen los factores demográficos de la sección anterior.

$$S' = bN - \lambda IS - d_S S,$$

$$E' = \lambda IS - (\varepsilon + d_E) E,$$

$$I' = \varepsilon E - (\alpha + d_I) I,$$

$$R' = \alpha I - d_R R,$$

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

El modelo se conoce por SEIR.

Las nuevas consideraciones pueden observarse gráficamente en la Figura 2.6.

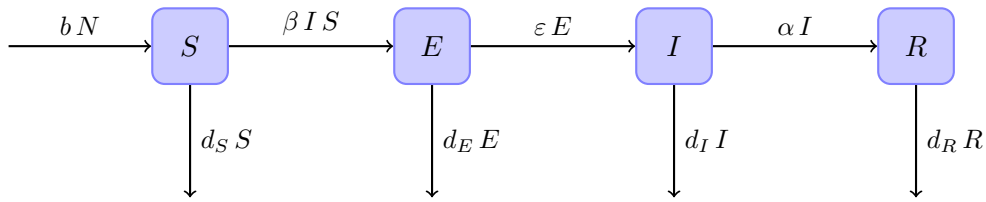


Figura 2.6: Diagrama de transferencia del modelo SEIR

2.7. Rutas de transmisión

La razón del aumento de contagios de una enfermedad infecciosa en una población es el movimiento de los patógenos que las causan entre individuos. Su transmisión se realiza de diferentes formas. La ruta de transmisión más común es a través del contacto físico, ya sea entre infectados y susceptibles, lo que se conoce como *transmisión horizontal directa*, o por la intervención de un *vector*, que puede ser otro ser vivo, un objeto... En este segundo caso se habla de *transmisión horizontal indirecta*. Por otra parte, es posible que la enfermedad se transmita de la madre al hijo, entonces nos referimos a una *transmisión vertical*.

Hasta ahora hemos considerado modelos con transmisión horizontal. A continuación mostraremos un modelo en el que la enfermedad es hereditaria, es decir, existe transmisión vertical: se considera que una proporción p de los recién nacidos de madres infectadas heredan la enfermedad, por lo que se incluyen directamente en la clase de infectados; la proporción $(1-p)$ restante son susceptibles (ver más detalles en [2]). Añadiendo estas nuevas hipótesis obtenemos el siguiente sistema:

$$\begin{aligned} S' &= bN - \lambda IS - pbI, \\ I' &= pbI + \lambda IS - \alpha I, \\ R' &= \alpha I, \\ N &= S + E + I + R. \end{aligned}$$

El diagrama de transferencia correspondiente se muestra en la Figura 2.7.

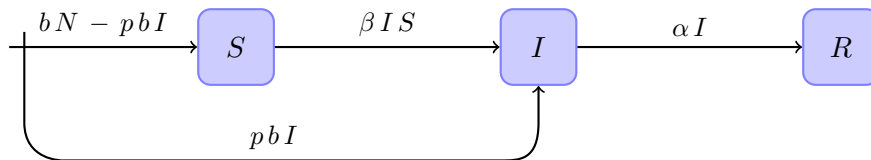


Figura 2.7: Diagrama de transferencia del modelo con transmisión vertical.

El modelado de una enfermedad con transmisión horizontal indirecta se estudiará en profundidad en el Capítulo 4 con el modelo de Ross-McDonald aplicado a la malaria.

2.8. Estructura de edad

En el modelo de Kermack-McKendrick, una de las hipótesis es la distribución homogénea de la población. Sin embargo, en la realidad no suele ser así, ya que dentro de una población podemos distinguir muchos factores que le aportan heterogeneidad: las diferentes edades, los grupos sociales, los grupos étnicos... que hacen que la enfermedad no se distribuya de la misma forma en toda la población, sino que tendrá un mayor impacto en unos grupos y menor en otros.

Por ejemplo, vamos a considerar el caso en el que la edad de los individuos sea el factor de heterogeneidad. Entonces, las funciones S , I y R dependen de t y de una nueva variable a que representa la edad. Así, $S(t, a)$, $I(t, a)$ y $R(t, a)$ representan el número de individuos de edad a en cada una de las clases en el instante t .

Las tasas de variación de estas funciones se describen en términos de sus derivadas parciales respecto de las variables t y a :

$$\begin{aligned}\frac{\partial S(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial S(a, t)}{\partial a} &= -S(a, t) \int_0^\infty \lambda(a, b) I(b, t) db, \\ \frac{\partial I(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial I(a, t)}{\partial a} &= S(a, t) \int_0^\infty \lambda(a, b) I(b, t) db - \alpha(a) I(a, t), \\ \frac{\partial R(a, t)}{\partial t} + \frac{\partial R(a, t)}{\partial a} &= \alpha(a) I(a, t),\end{aligned}$$

donde el término $\lambda(a, b)$ denota el flujo de individuos de edad b a edad a .

Para este sistema de ecuaciones se deben establecer condiciones iniciales tanto para la variable t como para a .

$$\begin{aligned}S(0, t) &= \int_0^\infty (b(a) N(a, t) - p(a) b(a) I(a, t)) da, & S(a, 0) &= \psi(a), \\ I(0, t) &= \int_0^\infty p(a) b(a) I(a, t) da, & I(a, 0) &= \phi(a), \\ R(0, t) &= 0, & R(a, 0) &= \xi(a).\end{aligned}$$

En estas condiciones iniciales $b(a)$ denota la tasa de natalidad y $p(a)$ es la proporción de recién nacidos infectados. Las funciones $\psi(a)$, $\phi(a)$, $\xi(a)$ representan las distribuciones iniciales de edad en los susceptibles, infectados y recuperados, respectivamente.

Para un análisis en detalle de los modelos epidemiológicos teniendo en cuenta la variable edad, se puede consultar [1] (Capítulo 7) y [8] (Capítulo 12).

2.9. Factores de control y prevención

Para evitar que una enfermedad se extienda por toda la población dando lugar a una epidemia, se llevan a cabo diversas medidas de control y prevención. Dos de las más efectivas son la vacunación y la cuarentena. La vacunación de los individuos permite que estos generen defensas (anticuerpos) contra la enfermedad proporcionándoles cierta inmunidad. Como resultado, el grupo de individuos susceptibles es de menor tamaño.

En este modelo asumiremos que una proporción p de los susceptibles son vacunados por lo que pasan directamente de la clase de susceptibles a recuperados como puede verse en la Figura 2.8.

$$\begin{aligned} S' &= bN - \lambda IS - dS - pS, \\ I' &= \lambda IS - (d + \alpha)I, \\ R' &= pS + \alpha I - dR, \\ N &= S + I + R. \end{aligned}$$

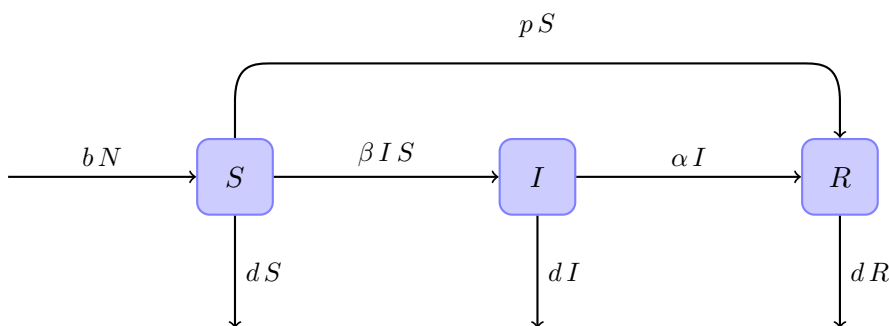


Figura 2.8: Diagrama de transferencia del modelo con vacunados.

Siendo más rigurosos, esto no significa que un individuo vacunado no pueda contagiarse, sino que la probabilidad de que desarrolle la enfermedad es mucho más baja. Para contemplar este detalle en el modelo se considera una nueva clase, los *vacunados*. El tamaño de esta clase se denota por $V(t)$ y el término $\alpha \lambda IV$ representa la incidencia de la enfermedad en los vacunados. El flujo de los individuos se puede observar en la Figura 2.9.

La cuarentena es el procedimiento de control que se establece en las situaciones más graves. Consiste en el aislamiento de los individuos infectados hasta que hayan superado la enfermedad. Estos individuos constituyen una nueva clase cuyo tamaño en el instante t se denota por $Q(t)$. Al igual que antes, el movimiento de individuos se puede representar mediante el diagrama de transferencia de la Figura 2.10.

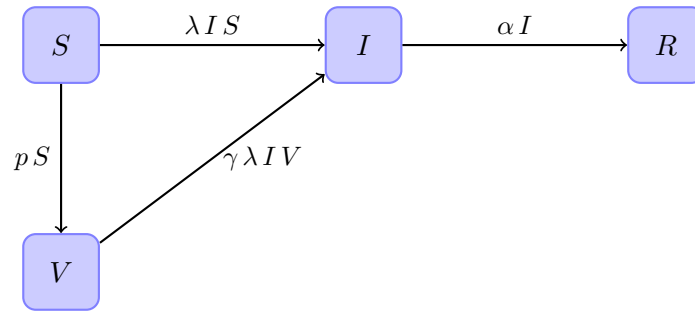


Figura 2.9: Diagrama de transferencia del modelo con una vacunación débil.

El sistema de ecuaciones es

$$\begin{aligned}
 S' &= bN - \lambda IS - dS, \\
 I' &= \lambda IS - (d + \alpha - p)I, \\
 Q' &= pI - \delta Q, \\
 R' &= \delta Q + \alpha I - dR, \\
 N &= S + I + Q + R.
 \end{aligned}$$

Aquí p es la proporción de infectados que son aislados del resto de la población y δ es la tasa de recuperación de estos individuos.

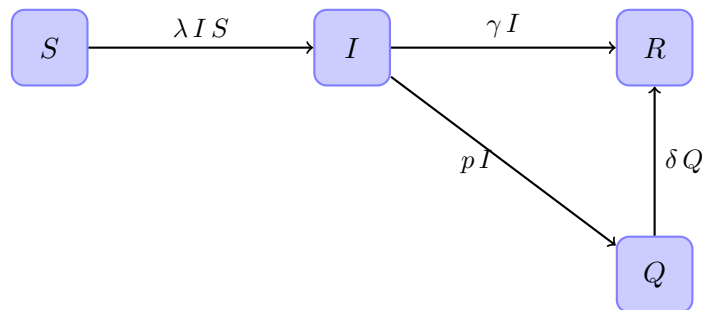


Figura 2.10: Diagrama de transferencia del modelo con cuarentena.

2.10. Número de reproducción básico

El número de reproducción básico, que se denota por \mathcal{R}_0 , se define como el número promedio de contagios causados por un infectado durante su periodo infeccioso. Este número \mathcal{R}_0 se utiliza como una medida general del alcance de la infección ya que se relaciona con el valor umbral que determina si una enfermedad será o no epidemia:

- Si $\mathcal{R}_0 > 1$, la enfermedad se extiende a una gran población, ya que cada infectado contagia a varias personas con lo que el número de infectados crece.
- Si $\mathcal{R}_0 < 1$, la infección desaparece con el tiempo, pues en la mayor parte de las ocasiones un infectado no contagia a nadie y se van recuperando.
- Si $\mathcal{R}_0 = 1$, la enfermedad persiste.

El cálculo de \mathcal{R}_0 se ve afectado por muchos factores, sobre todo por las hipótesis que se consideren en la construcción del modelo (inmunidad, latencia, factores demográficos,...), por lo cual su expresión varía según el modelo considerado. Cuanto más complejo sea un modelo, más difícil es encontrar una expresión del coeficiente \mathcal{R}_0 , ya que hay presentes más parámetros y factores.

Una interpretación general es la siguiente:

$$\boxed{\begin{array}{c} \text{Promedio de con-} \\ \text{tactos eficientes} \\ \text{por un infectado} \end{array}} \times \boxed{\begin{array}{c} \text{Población susceptible} \\ \text{de ser infectada} \end{array}} \times \boxed{\begin{array}{c} \text{Tiempo medio de} \\ \text{duración del pe-} \\ \text{riodo infeccioso} \end{array}}$$

Una descripción y desarrollos más detallados sobre el número de reproducción básico pueden verse en las referencias [1] y [8].

Capítulo 3

Herramientas para el estudio cualitativo de ecuaciones diferenciales

Después de haber comentado los principales conceptos del modelado epidemiológico, en este capítulo nos centraremos en explicar los resultados que nos permitirán llevar a cabo un análisis cualitativo de los modelos que veremos en el Capítulo 4.

Con este enfoque, nos interesará conocer el comportamiento asintótico de las órbitas y analizar la estabilidad de los posibles puntos de equilibrio que presente el modelo. Los diferentes resultados que veremos se aplicarán en el estudio de campos autónomos aunque, en ocasiones, serán válidos para campos más generales.

Un mayor desarrollo de la teoría de ecuaciones diferenciales junto con las demostraciones de los resultados pueden verse en los libros de Coddington y Levinson [14], Hale [4], Hartman [5], Sotomayor [12], Hirsch y Smale [10] y en los apuntes elaborados por Santiago Ibáñez [6] para la asignatura de Ecuaciones Diferenciales II.

3.1. Preliminares

Sean $\Omega \subset \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n$ un conjunto abierto y conexo, y $f : \Omega \rightarrow \mathbb{R}^n$ una función de clase \mathcal{C}^1 . Consideremos el problema de Cauchy $x' = f(t, x)$ con condiciones iniciales $x(t_0) = x_0$. Sabemos que, bajo las hipótesis de continuidad y de lipschitzianidad local respecto a la segunda variable, existe una única solución.

Definimos la *solución general* de la ecuación $x' = f(t, x)$ como la aplicación

$$\begin{aligned} \psi : \quad \Delta &\longrightarrow \mathbb{R}^n \\ (t, t_0, x_0) &\longrightarrow \psi(t, t_0, x_0) \end{aligned}$$

donde $\psi(\cdot, t_0, x_0)$ denota la solución del problema de Cauchy con condiciones iniciales (t_0, x_0) . Además, $\Delta = \{(t, t_0, x_0) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n : (t_0, x_0) \in \Omega, t \in I_{t_0, x_0}\}$, donde I_{t_0, x_0} es el intervalo maximal de definición.

Como hemos mencionado nos centraremos en las ecuaciones diferenciales autónomas, es decir, aquellas en las que la función f no depende de la variable tiempo t :

$$x' = f(x) \quad x \in D \subset \mathbb{R}^n, \quad (3.1)$$

con D un conjunto abierto.

Las soluciones de un problema autónomo presentan la propiedad de ser invariantes respecto a traslaciones, es decir,

$$\psi(t, t_2, x_0) = \psi(t + t_1 - t_2, t_1, x_0),$$

y si $I_{t_2, x_0} = (a, b)$, entonces $I_{t_1, x_0} = (a + t_1 - t_2, b + t_1 - t_2)$. Como consecuencia, sin pérdida de generalidad, podremos trabajar únicamente con problemas de Cauchy con condiciones iniciales $x(0) = x_0 \in D$.

Entonces, en los campos autónomos, nuestra solución general se transforma en

$$\begin{aligned} \varphi: \quad \Delta &\longrightarrow \mathbb{R}^n \\ (t, x_0) &\longrightarrow \varphi(t, x_0) = \psi(t, 0, x_0), \end{aligned}$$

donde $\Delta = \{(t, x_0) \in \mathbb{R} \times \mathbb{R}^n : x_0 \in D, t \in I_{x_0}\}$ con $I_{x_0} = I_{0, x_0}$ y verifica

$$\frac{d\varphi}{dt}(t, x_0) = f(\varphi(t, x_0)),$$

para cualquier $t \in I_{x_0}$.

La *órbita* o trayectoria de un punto $x_0 \in D$ se define como el conjunto

$$\gamma_{x_0} = \{\varphi(t, x_0) : t \in I_{x_0}\},$$

y se puede interpretar como la proyección sobre \mathbb{R}^n de la gráfica de la solución que en el instante $t = 0$ pasa por x_0 . También distinguimos entre *órbita positiva*, $\gamma_{x_0}^+ = \{\varphi(t, x_0) : t \geq 0, t \in I_{x_0}\}$, y *órbita negativa*, $\gamma_{x_0}^- = \{\varphi(t, x_0) : t \leq 0, t \in I_{x_0}\}$.

Decimos que dos puntos $x, y \in D$ están relacionados si y sólo si $y \in \gamma_x$. Esta relación así definida es una relación de equivalencia donde sus clases de equivalencia son las órbitas. Por lo tanto, a cada punto del conjunto D le corresponde una única órbita, de manera que obtenemos una partición de D . Llamaremos *espacio de fases* a D y al conjunto cociente respecto a la relación de equivalencia establecida, *retrato de fases*.

En un campo autónomo, si una solución toma un mismo valor en dos instantes de tiempo distintos existen dos opciones:

1. la solución es constante, es decir, $\varphi(t, p) = p$ para todo $t \in \mathbb{R}$. En este caso la órbita queda reducida a un único punto (el punto p), que denominamos *punto de equilibrio*. Los puntos de equilibrio se caracterizan por ser aquellos que anulan el campo vectorial (3.1), es decir, tales que $f(p) = 0$. Al resto de puntos los llamaremos *puntos regulares*.
2. la solución es *periódica*, es decir, existe $T > 0$ tal que $\varphi(t + T, x_0) = \varphi(t, x_0)$ para todo $t \in \mathbb{R}$, y su órbita γ_{x_0} es una curva cerrada simple. Llamamos *periodo* al menor T que verifica esta propiedad.

Definición 3.1. Dado p un punto de equilibrio de (3.1), decimos que es:

1. *estable*, si para todo $\epsilon > 0$, existe $\delta > 0$ tal que si $x_0 \in B(p, \delta)$ entonces, $\varphi(t, x_0) \in B(p, \epsilon)$ para todo $t \geq 0$;
2. *asintóticamente estable*, si p es estable y existe $\lambda > 0$ tal que $\varphi(t, x_0) \xrightarrow[t \rightarrow +\infty]{} p$ para todo $x_0 \in B(p, \lambda)$;
3. *inestable*, si no es estable.

3.2. Linealización

Sea $f : U \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo de vectores con U un conjunto abierto y f de clase \mathcal{C}^1 . El estudio de la estabilidad de un punto de equilibrio de la ecuación autónoma (3.1) se puede reducir al análisis de la estabilidad del origen en el sistema lineal, como veremos a continuación.

Consideremos p un punto de equilibrio de (3.1) y definamos una nueva variable $y = x - p$. De esta manera, trasladamos el equilibrio al origen. Tenemos entonces una nueva ecuación diferencial

$$y' = x' = f(x) = f(y + p)$$

con un punto de equilibrio en el origen. Realizando el desarrollo de Taylor de $f(y + p)$ de primer orden con respecto a y alrededor del origen, tenemos

$$y' = f(p) + Df(p)y + F(y),$$

con $Df(0) = 0$, es decir, siendo $F(y)$ el resto del desarrollo de Taylor. Teniendo en cuenta que $f(p) = 0$ se concluye que

$$y' = Df(p)y + F(y).$$

Nos referiremos a la ecuación

$$y' = Df(p)y, \quad (3.2)$$

como el sistema linealizado de (3.1) en el punto de equilibrio p .

Decimos que un punto de equilibrio p es *hiperbólico* si todos los autovalores de $Df(p)$ tienen parte real distinta de cero.

A continuación definiremos el concepto de conjugación topológica y enunciaremos el resultado que nos permitirá establecer una relación entre los puntos de equilibrio de los dos campos.

Definición 3.2. Dos campos de vectores se dicen que son *topológicamente conjugados* si existe un homeomorfismo que lleva órbitas de un campo a órbitas del otro conservando el sentido y la parametrización.

Teorema 3.1 (Hartman). *Sea $f : U \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo de vectores, con U un conjunto abierto y f de clase C^1 , y sea $p \in U$ un punto de equilibrio hiperbólico. Se denota el campo vectorial linealizado por $L(x) = Df(p)x$ con $L : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$. Entonces, se verifica que existen un entorno \tilde{U} de p contenido en U y un entorno \tilde{V} de 0 tales que los campos $f|_{\tilde{U}}$ y $L|_{\tilde{V}}$ son topológicamente conjugados, es decir, existe un homeomorfismo $h : \tilde{U} \rightarrow \tilde{V}$ tal que*

$$h(\varphi(t, x)) = e^{Df(p)t} h(x).$$

Aplicando el Teorema de Hartman, las soluciones del campo (3.1) próximas a p tienen el mismo comportamiento que las soluciones de (3.2) próximas al origen. Así, p tiene las mismas propiedades de estabilidad que el origen como punto de equilibrio de la linealización de (3.1) en torno a p .

Por otra parte se tiene el siguiente resultado:

Proposición 3.2. *El origen es un punto de equilibrio asintóticamente estable para el campo lineal $y' = Df(p)y$ y si todos los autovalores de $Df(p)$ tienen parte real negativa.*

Según el resultado anterior, basta conocer los autovalores de la matriz jacobiana $Df(p)$ para determinar la estabilidad asintótica de p . El estudio de los autovalores de una matriz puede complicarse cuando la dimensión del sistema aumenta. Para una matriz $n \times n$, hallar sus n autovalores es bastante costoso cuando n es mayor que 4 o 5, y más aún cuando los elementos de la matriz contienen parámetros.

Para $n = 2$ o $n = 3$, se pueden establecer condiciones para que los autovalores tengan, todos ellos, parte real negativa. Concretamente, se cumplen las siguientes propiedades, consecuencia del *criterio de Routh-Hurwitz*:

Caso $n = 2$: Todos los autovalores de la matriz A tienen parte real negativa si y solo si

$$\operatorname{tr}(A) < 0 \text{ y } \det(A) > 0.$$

Caso $n = 3$: Todos los autovalores de la matriz A tienen parte real negativa si y solo si

$$\operatorname{tr}(A) < 0, \det(A) < 0 \text{ y } \operatorname{tr}(A)a_2 - \det(A) < 0,$$

donde a_2 es el coeficiente del término de grado uno del polinomio característico de A .

3.3. Análisis de la dinámica en una dimensión

Consideremos $f : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$ una función real de clase \mathcal{C}^1 y sea

$$x' = f(x), \tag{3.3}$$

la correspondiente ecuación diferencial escalar.

Para analizar la dinámica de las soluciones de sistemas autónomos de una dimensión representamos la gráfica del campo f . En ella incluimos también las proyecciones de las soluciones sobre el espacio de fases, que en este caso es el eje x , es decir, representamos las órbitas del campo. La dinámica queda determinada si conocemos los puntos de equilibrio del campo. Supongamos, por ejemplo, que la gráfica de f es la representada en la Figura 3.1.

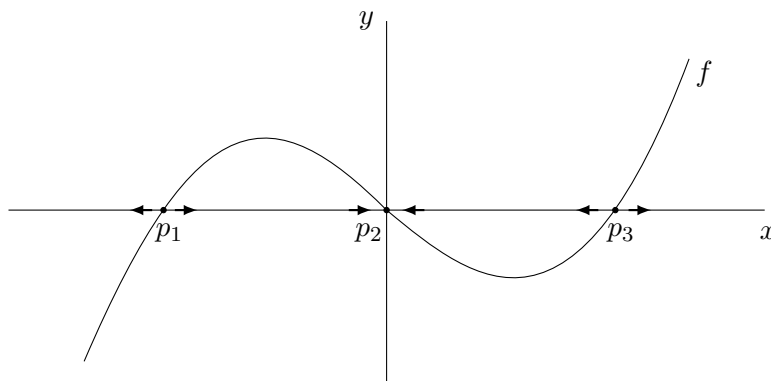


Figura 3.1: Ejemplo del análisis cualitativo en una dimensión.

Las intersecciones de f con el eje de las coordenadas, es decir, los números reales x tales que $f(x) = 0$, indican las posiciones de los puntos de equilibrio. En este caso tenemos tres puntos de equilibrio: p_1 , p_2 y p_3 .

Si la función f es positiva entre dos puntos de equilibrio, como, por ejemplo, los puntos p_1 y

p_2 de la Figura 3.1, las soluciones con condiciones iniciales en ese intervalo verifican que son estrictamente monótonas crecientes y convergen al equilibrio de la derecha (resp. izquierda) cuando $t \rightarrow +\infty$ (resp. $t \rightarrow -\infty$). Por el contrario, si la función f es negativa entre dos puntos de equilibrio, como, por ejemplo, los puntos p_2 y p_3 de la Figura 3.1, las soluciones con condiciones iniciales en ese intervalo verifican que son estrictamente monótonas decrecientes y convergen al equilibrio de la izquierda (resp. derecha) cuando $t \rightarrow +\infty$ (resp. $t \rightarrow -\infty$). En la figura también se observan dos órbitas no acotadas, la órbita a la derecha de p_3 diverge a $+\infty$ cuando se recorre en sentido positivo, mientras que la órbita a la izquierda de p_1 diverge a $-\infty$.

Además del comportamiento asintótico de las soluciones, a partir de la gráfica también podemos obtener conclusiones sobre la estabilidad de los puntos de equilibrio. Dado p un equilibrio, si $f'(p) < 0$, es decir, si la pendiente de f es negativa, entonces las soluciones próximas a p convergen a él, por lo que p es un equilibrio estable. En el caso contrario, si $f'(p) > 0$, la pendiente es positiva, de manera que las soluciones se alejan de p . Luego, p es un equilibrio inestable.

3.4. Análisis de la dinámica en dos dimensiones

Consideremos un sistema de ecuaciones diferenciales $x' = f(x)$, donde $f : D \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ es una función de clase \mathcal{C}^1 y D es un conjunto abierto. Para el estudio cualitativo de sistemas autónomos 2-dimensionales, introducimos el concepto de conjunto límite y establecemos algunas de sus propiedades.

Definición 3.3. Sea $x_0 \in D$ tal que $\varphi(t, x_0)$ está definida para cualquier $t \geq 0$. Se define el ω -límite de x_0 como el conjunto

$$\omega(x_0) = \{q \in D : \text{existe } \{t_n\}_{n \in \mathbb{N}} \text{ verificando que } t_n \rightarrow +\infty \text{ y } \varphi(t_n, x_0) \xrightarrow[n \rightarrow +\infty]{} q\}.$$

Se puede probar fácilmente el siguiente resultado, de gran utilidad práctica.

Proposición 3.3. Si un ω -límite contiene un punto de equilibrio asintóticamente estable, entonces el ω -límite se reduce a ese punto.

Definición 3.4. Sea $x_0 \in D$ tal que $\varphi(t, x_0)$ está definida para cualquier $t \leq 0$. Se define el α -límite de x_0 como el conjunto

$$\alpha(x_0) = \{q \in D : \text{existe } \{t_n\}_{n \in \mathbb{N}} \text{ verificando que } t_n \rightarrow -\infty \text{ y } \varphi(t_n, x_0) \xrightarrow[n \rightarrow +\infty]{} q\}.$$

Definición 3.5. Sea K un subconjunto de \mathbb{R}^2 .

1. Se dice que K es *positivamente invariante* si $\gamma_x^+ \subset K$ para todo $x \in K$.
2. Se dice que K es *negativamente invariante* si $\gamma_x^- \subset K$ para todo $x \in K$.

3. Se dice que K es *invariante* si es positiva y negativamente invariante a la vez.

Los conjuntos límite reúnen un conjunto de propiedades topológicas y dinámicas que recogemos en el siguiente resultado.

Teorema 3.4. *Se cumple que:*

1. *Los conjuntos límite son cerrados.*
2. *Los conjuntos límite son invariantes.*
3. *Si $\gamma_{x_0}^+$ está acotado, entonces $\omega(x_0)$ es no vacío, compacto y conexo.*
4. *Si $\gamma_{x_0}^-$ está acotado, entonces $\alpha(x_0)$ es no vacío, compacto y conexo.*

Para determinar el comportamiento asintótico de las soluciones caracterizaremos los conjuntos límite mediante la aplicación de diferentes resultados desarrollados a partir de los trabajos de Henri Poincaré e Ivar Otto Bendixson. Estos resultados forman parte de lo que se conoce como *Teoría de Poincaré-Bendixson*. Para profundizar más en este tema consultar las referencias [14] y [6].

Teorema 3.5 (Poincaré - Bendixson). *Sea $D \subset \mathbb{R}^2$ un conjunto abierto y $f : D \rightarrow \mathbb{R}^2$, f de clase C^1 . Sea $x_0 \in D$ y supongamos que $\gamma_{x_0}^+ \subset K \subset D$ con K conjunto compacto. Si $\omega(x_0)$ no contiene puntos de equilibrio entonces $\omega(x_0)$ es una órbita periódica.*

Todavía podemos establecer un resultado más general que incluye al propio Teorema de Poincaré-Bendixson.

Teorema 3.6 (Poincaré-Bendixson generalizado). *Sea $D \subset \mathbb{R}^2$ un conjunto abierto y $f : D \rightarrow \mathbb{R}^2$, f de clase C^1 . Sea $x_0 \in D$ y supongamos que $\gamma_{x_0}^+ \subset K \subset D$ con K conjunto compacto. Suponemos, además, que $\omega(x_0)$ contiene a lo sumo un número finito de puntos de equilibrio. Entonces se tienen las siguientes alternativas:*

1. *Si $\omega(x_0)$ no contiene puntos de regulares, entonces $\omega(x_0)$ se reduce a un único punto de equilibrio.*
2. *Si $\omega(x_0)$ no contiene puntos de equilibrio, entonces $\omega(x_0)$ es una órbita periódica.*
3. *Si $\omega(x_0)$ contiene puntos regulares y de equilibrio, entonces consta de un conjunto de órbitas cuyos conjuntos límite son puntos de equilibrio.*

Considerando el α -límite en lugar del ω -límite y la hipótesis de que la órbita negativa está contenida en un compacto $K \subset D$, obtenemos resultados análogos.

Acabamos esta sección con algunos resultados que también utilizaremos en el estudio de los modelos del Capítulo 4. El primero de ellos es una consecuencia (no trivial) del Teorema de Poincaré-Bendixon (su demostración está recogida en [6]).

Teorema 3.7. *Sea f un campo de vectores de clase \mathcal{C}^1 definido en un abierto $D \subset \mathbb{R}^2$. Si γ es una órbita periódica tal que su interior, $\text{Int}(\gamma)$, está contenido en D , entonces existe un punto de equilibrio $p \in \text{Int}(\gamma)$.*

El Criterio de Bendixon que se establece a continuación es de utilidad para descartar la existencia de órbitas periódicas en regiones específicas del espacio de fases.

Teorema 3.8 (Criterio de Bendixon). *Sea $f : D \subset \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}^2$ un campo vectorial con D un conjunto abierto y simplemente conexo. Si*

$$\text{div } f(x) < 0 \text{ o } \text{div } f(x) > 0 \text{ para cualquier } x \in D,$$

entonces no existen órbitas periódicas en D .

3.5. Funciones de Lyapunov

Sean $D \subset \mathbb{R}^n$ un abierto y $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo de clase \mathcal{C}^1 . Consideremos \mathcal{U} un conjunto abierto contenido en D , y sea $L : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$ una función real de clase \mathcal{C}^1 . Denotamos el gradiente de $L(x)$ por

$$\nabla L(x) = \left(\frac{\partial L}{\partial x_1}(x), \dots, \frac{\partial L}{\partial x_n}(x) \right).$$

Se define la *derivada orbital* de L respecto del campo f como la función $\dot{L} : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$ dada por

$$\dot{L}(x) = \nabla L(x) \cdot f(x).$$

La derivada orbital de L nos indica cómo varía la función L a lo largo de las órbitas del campo f respecto al tiempo:

- Si $\dot{L} > 0$, entonces L es creciente a lo largo de las órbitas.
- Si $\dot{L} < 0$, entonces L es decreciente a lo largo de las órbitas.

En la Sección 3.2 vimos que con la linealización de un sistema podíamos analizar la estabilidad de los puntos de equilibrio, en el caso de que estos fueran hiperbólicos. Sin embargo, este método no siempre se puede aplicar ya que el cálculo de autovalores puede complicarse bastante, sobretudo cuando hay involucrados parámetros que son desconocidos. Además, es interesante disponer de criterios de estabilidad susceptibles de ser aplicados en escenarios no hiperbólicos.

Nos interesa conocer algún procedimiento que nos permita determinar la estabilidad de los puntos de equilibrio en otras condiciones más generales o de forma más sencilla. Por ello, en esta sección presentaremos los métodos desarrollados por Lyapunov, basados en el concepto de *función de Lyapunov* que definimos a continuación.

Definición 3.6. Sean $D \subset \mathbb{R}^n$ un abierto y $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo de clase C^1 . Sea $p \in D$ un punto de equilibrio de f y $\mathcal{U} \subset D$ un abierto que contiene a p . Se dice que una función $L : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$ es de Lyapunov si verifica:

1. $L(p) = 0$.
2. $L(x) > 0$ para todo $x \in \mathcal{U} \setminus \{p\}$.
3. $\dot{L}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathcal{U}$.

Si en lugar de la desigualdad 3 se cumple que $\dot{L}(x) < 0$ para todo $x \in \mathcal{U} \setminus \{p\}$, decimos que L es una *función de Lyapunov estricta*.

A partir del concepto de función de Lyapunov se establecen los siguientes criterios:

Teorema 3.9 (Criterio de Lyapunov). Sean $D \subset \mathbb{R}^n$ un abierto y $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo de clase C^1 .

- Si existe una función de Lyapunov para un punto de equilibrio p entonces dicho punto es estable.
- Si existe una función de Lyapunov estricta para un punto de equilibrio p entonces p es asintóticamente estable.

El siguiente criterio de inestabilidad no apela al concepto de función de Lyapunov, pero si a una cierta función escalar de la que conocemos su comportamiento a lo largo de las órbitas.

Teorema 3.10 (Criterio de inestabilidad de Cetaev). Sean $D \subset \mathbb{R}^n$ un abierto y $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ un campo de clase C^1 . Sea $p \in D$ un punto de equilibrio del campo f . Sea \mathcal{U} un entorno de p contenido en D , y sea $L : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$ de clase $C^1(\mathcal{U})$ verificando:

1. $\dot{L}(x) > 0$ para todo $x \in \mathcal{U} \setminus p$.
2. $L(p) = 0$.
3. En cada entorno de p existe un punto donde L es positiva.

Entonces, p es un punto de equilibrio inestable.

Estos criterios tienen la ventaja de ser fáciles de usar y se aplican con condiciones más generales que mediante el proceso de linealización. Sin embargo, no existe ningún método general para hallar una función L adecuada que nos permita utilizarlos.

Este último resultado es de gran utilidad para concluir la estabilidad asintótica cuando tenemos una función de Lyapunov no estricta, que solo nos permite garantizar la estabilidad. También es una herramienta para el estudio de cuencas de atracción.

Teorema 3.11 (Principio de Invarianza de LaSalle). *Sean $D \subset \mathbb{R}^n$ un abierto y \mathcal{U} un conjunto contenido en D . Sea $L : \mathcal{U} \rightarrow \mathbb{R}$ una función de clase $\mathcal{C}^1(\mathcal{U})$. Supongamos que $\dot{L}(x) \leq 0$ para todo $x \in \mathcal{U}$ y sea x_0 tal que $\gamma_{x_0}^+ \subset K \subset \mathcal{U}$ con K un conjunto compacto. Entonces*

$$\omega(x_0) \subset \{x \in \dot{L}^{-1}(0) \cap K : \gamma_x \subset \dot{L}^{-1}(0)\}.$$

Capítulo 4

Estudio de algunos modelos clásicos

En este capítulo comentaremos algunos de los modelos matemáticos más utilizados en epidemiología. Para ello hemos elegido cinco de los modelos más representativos, con distintas complejidades, que nos permitirán ilustrar cómo se puede aplicar la teoría de las ecuaciones diferenciales al estudio de las enfermedades infecciosas.

Comenzaremos en la Sección 4.1 con el modelo más sencillo que ya hemos mencionado al inicio del trabajo, el modelo de Kermack-McKendrick. El cálculo de integrales primeras nos permitirá conocer las órbitas a partir del estudio de las curvas de nivel de una cierta función escalar. Trataremos también lo que se conoce por fórmula del tamaño final de la epidemia y comentaremos el teorema del umbral de Kermack-McKendrick.

En la Sección 4.2 consideraremos el modelo de una enfermedad sin inmunidad. En este caso el sistema de ecuaciones consistirá en una única ecuación diferencial por lo que llevaremos a cabo el análisis 1-dimensional descrito en la Sección 3.2.

En la Sección 4.3 regresaremos al modelo con demografía visto en la Sección 2.5 con la condición de que el tamaño de la población es constante. El sistema inicial de ecuaciones diferenciales se reducirá a uno 2-dimensional de forma que nos permitirá aplicar la gran variedad de resultados que se engloban dentro de la teoría de Poincaré-Bendixson. Recurriremos también a los métodos de Lyapunov y haremos mención del concepto de bifurcación.

A continuación, modificaremos este último modelo eliminando la hipótesis establecida sobre el tamaño de la población, por lo que perderemos la ventaja de tener un sistema 2-dimensional y tendremos que buscar otro enfoque para su análisis.

Por último, en la Sección 4.5, mostraremos cómo modelar una enfermedad en la que interviene un vector en su transmisión, el modelo de Ross-McDonald para la malaria. Aunque es el modelo más complejo, veremos cómo se puede reducir a un sistema 2-dimensional de manera que podremos aplicar de nuevo la teoría de Poincaré-Bendixson y los métodos de Lyapunov.

4.1. Modelo de Kermack-McKendrick

El primer modelo que estudiaremos en profundidad es en el que nos hemos basado hasta ahora: el modelo de Kermack-McKendrick. Este modelo fue propuesto por W.O. Kermack y A.G. McKendrick en 1927 para explicar el comportamiento de epidemias. También es conocido por el nombre de SIR debido a la división de la población que establece.

Como hemos visto el sistema de ecuaciones correspondiente es

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S I, \\ I' &= \beta S I - \alpha I, \\ R' &= \alpha I, \end{aligned} \tag{4.1}$$

con condiciones iniciales $S(0) = S_0 > 0$, $I(0) = I_0 > 0$ y $R(0) = R_0 = 0$.

En la Figura 4.1 puede verse cómo es el flujo de individuos entre las clases.

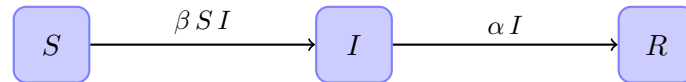


Figura 4.1: Diagrama de transferencia del modelo simple de Kermack-McKendrick.

Denotamos el tamaño total de la población en el instante inicial por $N_0 = S_0 + I_0 + R_0$. Sumando las tres ecuaciones del sistema se verifica que $N'(t) = S'(t) + I'(t) + R'(t) = 0$, con lo que se comprueba que $N(t) = N_0$ para cualquier $t \geq 0$, es decir, el tamaño de la población permanece constante. Con esta hipótesis, podemos reducir el sistema (4.1) a un problema 2-dimensional, ya que el número de recuperados se obtiene a partir de los infectados y susceptibles a través de la expresión $R(t) = N_0 - S(t) - I(t)$. El sistema resultante es

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S I, \\ I' &= (\beta S - \alpha) I. \end{aligned} \tag{4.2}$$

Téngase en cuenta, además, que ya en el sistema (4.1) se observa que las dos primeras ecuaciones están desacopladas de la tercera variable, con lo que la reducción a un escenario 2-dimensional resulta evidente.

Se observa que $S'(t) < 0$ para cualquier $t \leq 0$, lo cual se corresponde con suponer que los recuperados no pueden reinfectarse, de forma que el número de susceptibles siempre disminuye. Mientras, $I'(t)$ depende del valor de S de la siguiente manera:

- Si $S_0 < \alpha/\beta$, entonces $I'(t) < 0$ para cualquier $t \leq 0$; el número de infectados decrecerá hasta 0, es decir, no habrá epidemia.

- Si $S_0 > \alpha/\beta$, entonces inicialmente $I'(t) > 0$, por lo que el número de infectados aumentará hasta llegar a su máximo, cuando $S = \alpha/\beta$, tras el cual decrecerá a 0, es decir, se habrá producido un brote epidémico.

El valor $\beta S_0/\alpha$ determina un cambio en el comportamiento de la enfermedad, y en este modelo representa el número de reproducción básico, \mathcal{R}_0 . Si $\mathcal{R}_0 < 1$ la enfermedad tiende a desaparecer, mientras que si $\mathcal{R}_0 > 1$ tiene lugar la epidemia.

En la siguiente sección estudiaremos, con las herramientas de la Teoría de Ecuaciones Diferenciales, la ecuación dada en (4.2). Esto nos permitirá concluir con todo rigor todas las propiedades que acabamos de esbozar.

4.1.1. Propiedades de las soluciones

Las soluciones del modelo con condiciones iniciales $S_0 \geq 0$, $I_0 \geq 0$ y $R_0 \geq 0$ se mantienen en el conjunto

$$\{(S, I, R) \in \mathbb{R}^3 : S \geq 0, I \geq 0, R \geq 0\},$$

es decir, este conjunto es positivamente invariante. Considerando el sistema (4.2), el conjunto anterior se transforma en

$$\Gamma = \{(S, I) \in \mathbb{R}^2 : S \geq 0, I \geq 0, S + I \leq N_0\},$$

cuya representación en el plano SI puede verse en la Figura 4.2.

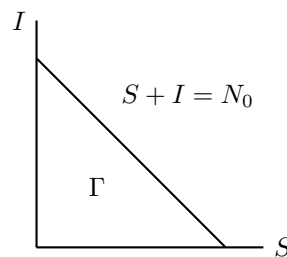


Figura 4.2: Conjunto Γ en el plano SI .

Observando la dirección y sentido de los vectores del campo en la frontera de Γ comprobaremos que Γ es un conjunto positivamente invariante.

En el eje I ($S = 0$) el sistema (4.2) es

$$\begin{aligned} S' &= 0, \\ I' &= -\alpha I < 0. \end{aligned}$$

Entonces, las soluciones con condición inicial $S_0 = 0$ permanecen en el eje I y tienden al origen.

En el eje S ($I = 0$) el sistema (4.2) es

$$\begin{aligned} S' &= 0, \\ I' &= 0, \end{aligned}$$

por lo que tenemos una recta de puntos de equilibrio. Obviamente las soluciones se quedan en el eje S .

En la recta $S + I = N_0$, tenemos

$$\begin{aligned} S' &= -\beta S I < 0, \\ I' &= (\beta S - \alpha) I \begin{cases} < 0 & \text{si } S < \alpha/\beta, \\ = 0 & \text{si } S = \alpha/\beta, \\ > 0 & \text{si } S > \alpha/\beta. \end{cases} \end{aligned}$$

Mediante comparación de la pendiente de $S + I = N_0$ con las pendientes de las rectas tangentes a las órbitas de los puntos de la recta veremos cómo es el comportamiento del campo.

La pendiente de las rectas tangentes viene dada por el cociente

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\alpha}{\beta S},$$

cuyos valores dependen de S cómo mostramos a continuación:

- Si $S < \alpha/\beta$, entonces $\frac{dI}{dS} > 0$.
- Si $S = \alpha/\beta$, entonces $\frac{dI}{dS} = 0$.
- Si $S > \alpha/\beta$, entonces $-1 < \frac{dI}{dS} < 0$.

Distinguiremos dos casos, según que α/β sea mayor que N_0 (la recta vertical $S = \alpha/\beta$ no corta al conjunto Γ) o que sea menor (la recta vertical $S = \alpha/\beta$ sí corta a Γ), como se muestra en la Figura 4.3. En ambos casos todos los vectores del campo apuntan hacia el interior de Γ por lo que las soluciones que nacen en un punto de Γ no pueden escaparse. Concluimos así que Γ es un conjunto positivamente invariante. Como hemos probado que las órbitas positivas de puntos en Γ están acotadas, también concluimos que podemos continuar las correspondientes soluciones para t arbitrariamente grande y tomar límites cuando t tiende a $+\infty$.

A continuación estudiamos el comportamiento de las variables cuando t tiende a $+\infty$. Del sistema (4.1) sabemos que $S'(t) < 0$ y $S_0 \geq 0$, por lo que S es una función decreciente y acotada inferiormente por 0. Entonces, existe $\lim_{t \rightarrow +\infty} S(t) = S_\infty$. Por otra parte, como $R'(t) > 0$ para cualquier $t \leq 0$, entonces R es una función creciente. Además está acotada superiormente por

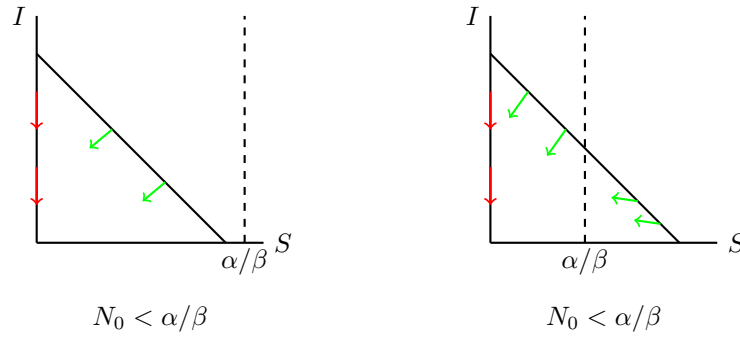


Figura 4.3: Sentidos y direcciones de los vectores en la frontera de Γ .

N_0 . Luego existe $\lim_{t \rightarrow +\infty} R(t) = R_\infty$. Se verifica también que $R_\infty > 0$ ya que estamos considerando que los recuperados no pueden reinfectarse, por lo que la clase de recuperados no tiene salida de individuos. Por último, veamos qué ocurre con la variable I . Por hipótesis el tamaño de la población es constante, por lo que tenemos la expresión $I(t) = N_0 - S(t) - R(t)$. Entonces, también existe

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} I(t) = I_\infty = N_0 - S_\infty - R_\infty \geq 0.$$

Dividiendo la ecuación de S entre la de R en el sistema (4.1) obtenemos

$$\frac{dS}{dR} = \frac{dS/dt}{dR/dt} = \frac{-\beta I S}{\alpha I} = -\frac{\beta}{\alpha} S,$$

que nos indica la variación de S en función de R . La solución es

$$S(R) = S_0 e^{-\frac{\beta}{\alpha} R} > S_0 e^{-\frac{\beta}{\alpha} N_0} > 0. \quad (4.3)$$

Sabemos que S es una función decreciente así que $0 < S_\infty < S_0$. Concluimos que siempre va a existir una cantidad de susceptibles, S_∞ , que no llegan a infectarse.

De la existencia de I_∞ y S_∞ , y por la ecuación de S' en (4.2), sabemos que

$$\lim_{t \rightarrow +\infty} S'(t) = \lim_{t \rightarrow +\infty} -\beta I(t) S(t) = -\beta I_\infty S_\infty. \quad (4.4)$$

Se cumple que $\lim_{t \rightarrow +\infty} S'(t) = 0$. Supongamos que no, es decir, que $\lim_{t \rightarrow +\infty} S'(t) = \delta < 0$. Entonces, dado un tiempo T suficientemente grande, se tendrá $S'(t) < \delta/2$ para $t > T$. Integrando a ambos lados la desigualdad

$$\int_T^t S'(s) ds < \int_T^t \frac{\delta}{2} ds,$$

obtenemos

$$S(t) - S(T) < \frac{\delta}{2} (t - T) \quad \Rightarrow \quad S(t) < S(T) + \frac{\delta}{2} (t - T).$$

Por lo tanto, para $t > T - \frac{2S(T)}{\delta}$, tenemos que $S(t) < 0$, lo que contradice la hipótesis de que $S(t) \geq 0$ para todo t .

Así, en (4.4) tenemos que $\beta I_\infty S_\infty = 0$ y como sabemos que $S_\infty > 0$, la única posibilidad es que $I_\infty = 0$. Concluimos que la enfermedad acaba desapareciendo con el tiempo.

4.1.2. Estudio cualitativo del sistema

El retrato de fases se compone de las órbitas del campo proyectadas en el plano SI . Para conseguirlo representaremos las curvas de nivel de una integral primera.

Una función $\phi : \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ se dice que es una *integral primera* del campo f si no es una función constante pero permanece constante a lo largo de las órbitas de f , es decir, la derivada orbital de ϕ con respecto a f es nula.

Consideremos el cociente entre las ecuaciones S e I del sistema (4.2)

$$\frac{dI}{dS} = -1 + \frac{\alpha}{\beta S}.$$

Se trata de una ecuación en variables separadas. Integrando en ambos lados

$$\int dI = \int \left(-1 + \frac{\alpha}{\beta S} \right) dS,$$

tenemos que su solución general puede escribirse como:

$$\phi(S, I) = I + S - \frac{\alpha}{\beta} \ln S = C. \quad (4.5)$$

Se cumple que $\phi(S, I)$ es una integral primera. En efecto, ϕ se mantiene constante a lo largo de las órbitas ya que

$$\frac{d}{dt} \phi(S(t), I(t)) = I'(t) + S'(t) - \frac{\alpha S'(t)}{\beta S(t)} = -\alpha I(t) + \frac{\alpha}{\beta} \beta I(t) = 0,$$

para todo t .

Por lo tanto basta con representar las curvas de nivel de (4.5), $\phi(S, I) = C$, con diferentes valores de la constante C , para conocer el retrato de fases del modelo, ver Figura 4.4.

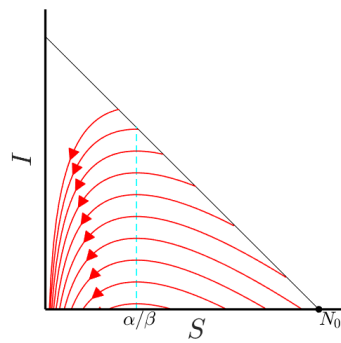


Figura 4.4: Curvas de nivel de la integral primera.

En el retrato de fases podemos observar los siguientes hechos:

1. El valor máximo de infectados, I , se produce cuando $S = \frac{\alpha}{\beta}$.
2. Si $S_0 < \alpha/\beta$ entonces $I(t)$ decrece con el tiempo y no hay epidemia.
3. Si $S_0 > \alpha/\beta$, entonces $I(t)$ crece inicialmente hasta alcanzar su máximo $S = \alpha/\beta$, tras el cual decrecerá hasta cero. Mientras $I(t)$ fuese creciente, hablaríamos de una situación de epidemia.

Denominaremos por *umbral de la epidemia* al valor $\rho := \alpha/\beta$. Los resultados coinciden con lo visto previamente.

4.1.3. Gravedad de la epidemia y fórmula del tamaño final

Un valor que resulta interesante de conocer es el número máximo de individuos infectados, ya que nos sirve como una indicación de la gravedad de la epidemia. En el desarrollo anterior hemos visto que una integral primera se mantiene constante a lo largo de las soluciones, por lo que dada una solución del sistema de ecuaciones (4.2), $(S(t), I(t))$, se verifica que existe una constante C tal que

$$\phi(S(t), I(t)) = C,$$

para todo instante t . En particular, la integral primera ϕ toma el mismo valor en el instante inicial y en el instante donde I alcanza el valor máximo $I_{\text{máx}}$, que tiene lugar cuando S toma el valor umbral $\rho = \alpha/\beta$, es decir:

$$\phi(S_0, I_0) = \phi(\rho, I_{\text{máx}}).$$

A partir de la expresión (4.5), la identidad anterior resulta

$$I_0 + S_0 - \rho \ln S_0 = I_{\text{máx}} + \rho - \rho \ln \rho,$$

y despejando I_{max} obtenemos

$$I_{max} = I_0 + S_0 - \rho + \rho \ln \rho - \rho \ln S_0,$$

que nos aporta información sobre la gravedad de la epidemia al representar el número máximo de infectados.

Por otra parte, supongamos que $I_0 \approx 0$. Entonces, si consideramos el instante inicial y el instante final cuando $t \rightarrow +\infty$, tenemos que

$$\phi(S_0, 0) = \phi(S_\infty, 0),$$

pues hemos visto que $I_\infty = 0$.

Aplicando la definición de ϕ dada en (4.5), resulta

$$\begin{aligned} S_0 - \rho \ln S_0 &= S_\infty - \rho \ln S_\infty, \\ S_0 - S_\infty &= \rho \left(\ln \frac{S_0}{S_\infty} \right). \end{aligned} \tag{4.6}$$

Sabemos que la expresión del número de reproducción básico para el modelo de Kermack-McKendrick es $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta S_0}{\alpha} = \frac{S_0}{\rho}$. Por lo tanto, la ecuación (4.6) establece una relación entre el número de susceptibles que no llegan a contagiarse y el coeficiente \mathcal{R}_0 , permitiendo conocer uno a partir del otro. Teniendo en cuenta que estamos asumiendo que $I_0 \approx 0$, es decir, que $S_0 \approx N$, se tiene

$$\ln \left(\frac{S_0}{S_\infty} \right) = \mathcal{R}_0 \left(1 - \frac{S_\infty}{N} \right). \tag{4.7}$$

Esta ecuación se conoce por *relación del tamaño final*.

A partir de ella podemos conocer la cantidad $S_0 - S_\infty$ que, teniendo en cuenta que $R_0 = 0$ e $I_0 \approx 0$, es otra forma de medir la gravedad de la situación al permitirnos calcular el número acumulado de individuos infectados al final de la epidemia pues

$$S_0 - S_\infty = R_\infty.$$

4.1.4. Teorema del umbral de Kermack-McKendrick

El siguiente resultado nos proporciona, bajo hipótesis adecuadas, una estimación del número de individuos que no han contraído la enfermedad una vez que han desaparecido todos los focos de infección.

Teorema 4.1 (Teorema del umbral). *Consideremos el sistema (4.1) y $\rho = \alpha/\beta$. Se cumple que:*

1. *La epidemia ocurre si y solo si S_0 es superior al umbral ρ .*
2. *Si $S_0 = \rho + \nu$, con $\nu > 0$ suficientemente pequeño, e $I_0 \approx 0$, entonces el número de individuos susceptibles tras la epidemia es aproximadamente $S_\infty = \rho - \nu$.*

Demostración. El primer apartado ya fue probado en la Sección 4.1.2. La segunda parte se puede argumentar suponiendo $I_0 = 0$ y estudiando las curvas de nivel de la integral primera. Consideremos una curva de nivel

$$\phi(S, I) = I + S - \rho \ln S = C.$$

Despejando I obtenemos:

$$I = C - S + \rho \ln S$$

cuyo desarrollo de Taylor truncado a segundo orden en torno al punto $S = \rho$ es de la forma:

$$C - \rho + \rho \ln \rho - \frac{1}{2\rho^2}(S - \rho)^2,$$

una parábola con vértice en la recta $S = \rho$. Si el máximo de la parábola es suficientemente pequeño y S está suficientemente próximo a ρ , entonces la curva de nivel cortará a $I = 0$ en dos puntos (véase la Figura 4.4) que serán, aproximadamente, simétricos con respecto a $S = \rho$. \square

4.2. Modelo de enfermedad sin inmunidad, SIS

En el Capítulo 2 comentamos que uno de los factores que se pueden considerar en el modelado de una enfermedad infecciosa es el concepto de inmunidad. En el modelo anterior de Kermack-McKendrick suponíamos que los recuperados no podían reinfectarse. A continuación vamos a considerar una enfermedad infecciosa en la que hay reinfección, es decir, los individuos no adquieren inmunidad. Para representar esta condición en un modelo no es necesario considerar una clase con individuos recuperados, porque tras superar la enfermedad los individuos regresan directamente al grupo de susceptibles. Este modelo se conoce por el nombre de SIS.

El flujo de individuos entre las diferentes clases puede observarse en el diagrama de la Figura 4.5.

El sistema de ecuaciones es el siguiente:

$$\begin{aligned} S' &= -\beta I S + \alpha I, \\ I' &= \beta I S - \alpha I, \end{aligned} \tag{4.8}$$

con condiciones iniciales $S(0) = S_0 > 0$ e $I(0) = I_0 > 0$.

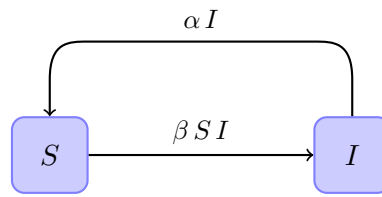


Figura 4.5: Diagrama de transferencia del modelo SIS.

Al igual que en el modelo anterior, asumimos que el tamaño total de la población permanece constante, luego $N(t) = S(t) + I(t) = N_0 = S_0 + I_0$, de donde podemos despejar $S(t) = N_0 - I(t)$. Así, el sistema se reduce a una sola ecuación escalar:

$$I' = \beta I(N_0 - I) - \alpha I = (\beta N_0 - \alpha - \beta I)I = (\beta N_0 - \alpha)I \left(1 - \frac{I}{N_0 - \alpha/\beta}\right), \quad (4.9)$$

cuyas soluciones están definidas en el semieje real positivo, ya que no tiene sentido considerar un número negativo de infectados. Podemos observar que cuando $N_0 > \alpha/\beta$, la ecuación de I' se corresponde con una ecuación logística.

El campo de vectores (4.9) presenta dos posibles puntos de equilibrio:

$$I_1^* = 0, \quad I_2^* = N_0 - \frac{\alpha}{\beta}.$$

Cuando $N_0 < \frac{\alpha}{\beta}$, el equilibrio I_2^* toma valor negativo y, por consiguiente, su estudio carece de interés práctico, por lo que únicamente consideramos $I_1^* = 0$ como punto de equilibrio.

Para clasificar los puntos de equilibrio, definimos la función

$$f(I) = (\beta N_0 - \alpha)I \left(1 - \frac{I}{N_0 - \alpha/\beta}\right),$$

que hemos representado en la Figura 4.6.

El comportamiento de I cerca de los equilibrios I_1^* e I_2^* se deduce del estudio del signo de f . Si $f(I) < 0$ entonces $I(t)$ es decreciente en un intervalo del eje I , y las soluciones van hacia la izquierda, mientras que si $f(I) > 0$, $I(t)$ es creciente y las soluciones se mueven hacia la derecha. Cuando $N_0 < \frac{\alpha}{\beta}$, $I_1^* = 0$ es el único punto de equilibrio de interés. Las soluciones que están próximas convergen a él, por lo que I_1^* es un punto de equilibrio asintóticamente estable (ver Figura 4.6, izquierda). En cambio, cuando $N_0 > \frac{\alpha}{\beta}$, las soluciones en un entorno de I_1^* se alejan de él y tienden a I_2^* , por lo que I_2^* es un equilibrio asintóticamente estable y I_1^* pasa a ser inestable (ver Figura 4.6, derecha).

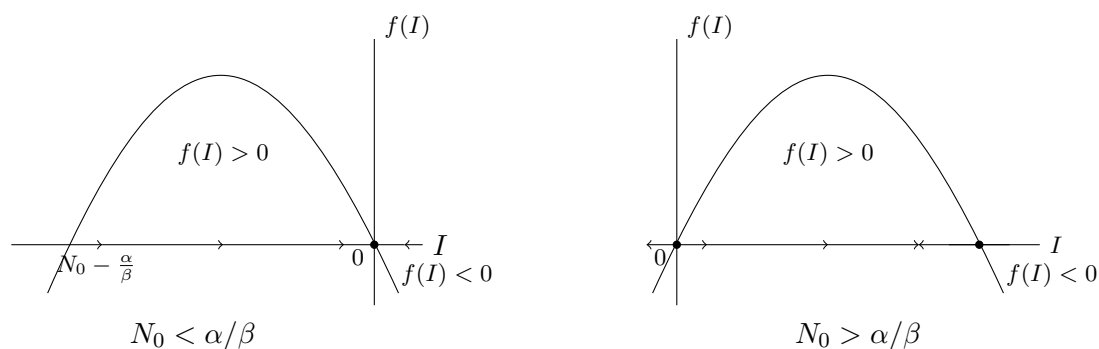


Figura 4.6: Retrato de fases

Si consideramos una condición inicial $I_0 > 0$ y que el número de infectados no puede sobrepasar el tamaño de la población, es decir, $I(t) < N_0$ para todo $t \geq 0$, podemos resumir las conclusiones sobre el sistema (4.9) en el siguiente resultado:

Proposición 4.2. .

1. Si $\frac{\beta N_0}{\alpha} < 1$, entonces $I(t)$ decrece y tiende a 0, para cualquier tamaño inicial $I_0 \in (0, N_0)$, es decir, la enfermedad tiende a desaparecer.
2. Si $\frac{\beta N_0}{\alpha} > 1$, entonces $I(t)$ tiende al valor $N_0 - \frac{\alpha}{\beta} > 0$, cualquiera que sea el tamaño inicial $I_0 \in (0, N_0)$; la enfermedad no desaparece nunca.

Regresando al sistema (4.8), los puntos de equilibrio son

$$P_1^* = (N_0, I_1^*) = (N_0, 0), \quad P_2^* = \left(\frac{\alpha}{\beta}, I_2^* \right) = \left(\frac{\alpha}{\beta}, N_0 - \frac{\alpha}{\beta} \right).$$

En este modelo el número de reproducción básico está dado por $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta N_0}{\alpha}$ y el conjunto de definición de las soluciones es $\Gamma = \{(S, I) \in \mathbb{R}^+ : S + I \leq N_0\}$. Podemos enunciar el resultado siguiente:

Teorema 4.3. .

1. Para cada tamaño $N_0 > 0$, hay dos posibles puntos de equilibrio en Γ : $P_0 = (N_0, 0)$, donde la enfermedad desaparece, y el equilibrio endémico $P^* = \left(\frac{\alpha}{\beta}, N_0 - \frac{\alpha}{\beta} \right)$.
2. Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces todas las soluciones en Γ convergen a P_0 , con lo que la enfermedad desaparece.
3. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces todas las soluciones con $I_0 > 0$ convergen a P^* . Tiene lugar una epidemia.

El retrato de fases puede verse en la Figura 4.7.

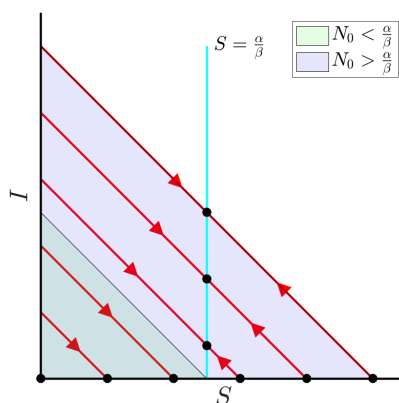


Figura 4.7: Retrato de fases del sistema (4.8).

4.3. Modelo con demografía

Consideremos el modelo de Kermack-McKendrick con demografía visto en la Sección 2.5. En este caso, supondremos que las tasas de mortalidad y de natalidad toman un mismo valor b . Bajo esta hipótesis el tamaño de la población se mantiene constante y con un escalado apropiado de las variables podemos conseguir que este tamaño sea igual a 1.

El sistema de ecuaciones diferenciales del modelo es

$$\begin{aligned}
 S' &= bN - \beta I S - bS, \\
 I' &= \beta I S - (\alpha + b)I, \\
 R' &= \alpha I - bR, \\
 N &= 1 = S + I + R.
 \end{aligned}
 \tag{4.10}$$

que tiene por diagrama de transferencia la Figura 4.8.

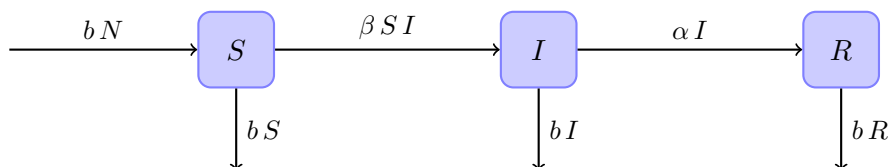


Figura 4.8: Diagrama de transferencia de un modelo SIR con tasas de natalidad y mortalidad.

El número de reproducción básico está dado por $\mathcal{R}_0 = \frac{\beta}{\alpha+b}$.

Como ocurría con el modelo SIR, al considerar el tamaño de la población constante e igual a 1,

tenemos que $R = 1 - S - I$, obteniendo así un sistema equivalente 2-dimensional:

$$\begin{aligned} S' &= b - \beta IS - bS, \\ I' &= \beta IS - (\alpha + b)I. \end{aligned} \tag{4.11}$$

El conjunto de definición de las soluciones del sistema (4.11) es el mismo que en el modelo SIR

$$\Gamma = \{(S, I) \in \mathbb{R}_+^2 : 0 < S + I \leq 1\}.$$

Con argumentos similares a los empleados en ese caso se puede probar que Γ es positivamente invariante.

El sistema de ecuaciones (4.11) presenta dos puntos de equilibrio

$$P_0 = (1, 0), \quad P^* = \left(\frac{\alpha + b}{\beta}, \frac{b(\beta - (\alpha + b))}{\beta(\alpha + b)} \right) = (S^*, I^*),$$

donde P_0 representa el fin de la enfermedad y P^* es el equilibrio endémico. Observamos que mientras P_0 siempre está dentro de la región Γ , el equilibrio P^* depende del valor de \mathcal{R}_0 . Si $\mathcal{R}_0 > 1$, tenemos dos puntos de equilibrio en Γ , si $\mathcal{R}_0 = 1$ ambos puntos coinciden ($P_0 = P^*$), y cuando $\mathcal{R}_0 < 1$ únicamente P_0 está contenido en Γ .

4.3.1. Análisis de la estabilidad local de los equilibrios

Mediante el estudio de la estabilidad local de P_0 y P^* podemos deducir el comportamiento de la enfermedad infecciosa cuando las condiciones iniciales de las soluciones están próximas a los equilibrios. Para analizar la estabilidad aplicaremos el método de linealización descrito en la Sección 3.2 del Capítulo 3.

La matriz Jacobiana del sistema (4.11) es

$$J(S, I) = \begin{pmatrix} -\beta I - b & -\beta S \\ \beta I & \beta S - \alpha - b \end{pmatrix}.$$

Para clasificar el equilibrio P_0 , observamos que la matriz jacobiana en este punto es

$$J(1, 0) = \begin{pmatrix} -b & -\beta \\ 0 & \beta - \alpha - b \end{pmatrix},$$

y sus autovalores son $\lambda_1 = -b$ y $\lambda_2 = \beta - \alpha - b$. Deducimos lo siguiente:

- Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces ambos autovalores son negativos, por lo que P_0 es un equilibrio asintóticamente estable.

- Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces $\lambda_1 < 0$, $\lambda_2 > 0$, entonces P_0 es un equilibrio inestable.
- En el caso $\mathcal{R}_0 = 1$ no se puede aplicar el método ya que $\lambda_2 = 0$, es decir, P_0 no es un punto de equilibrio hiperbólico.

En cuanto al punto de equilibrio P^* , hemos visto que solo resulta de interés para el modelo si $\mathcal{R}_0 > 1$, pues solo en este caso $P^* \in \Gamma$. En esas condiciones, la matriz Jacobiana en P^* es

$$J(S^*, I^*) = \begin{pmatrix} -\beta I^* - b & -\beta S^* \\ \beta I^* & 0 \end{pmatrix}.$$

En esta matriz es más difícil obtener los autovalores por lo que aplicaremos el *Criterio de Routh-Hurwitz* visto en la Sección 3.2. Se verifica que

- $\det(J(S^*, I^*)) = \beta I^* S^* > 0$,
- $\text{tr}(J(S^*, I^*)) = -\beta I^* - b = -\frac{b}{S^*} < 0$.

Por lo tanto, los autovalores de la matriz jacobiana tienen parte real negativa y se concluye que P^* es un equilibrio asintóticamente estable.

4.3.2. Estabilidad global de P_0

P_0 es un punto de equilibrio localmente estable si $\mathcal{R}_0 < 1$. A continuación, mediante los resultados de las funciones de Lyapunov de la Sección 3.5, veremos que también lo es globalmente.

Sea $L(S, I) = I$. Es obvio que $L(P_0) = 0$ y $L(S, I) > 0$ para todo $(S, I) \in \mathbb{R}^2 \setminus \{I = 0\}$. Además, se cumple que la derivada orbital de L es

$$\dot{L}(S, I) = \nabla L(S, I) \cdot f(S, I) = I(\beta S - \alpha - b), \quad (4.12)$$

y verifica $\dot{L} \leq 0$. Concluimos que L es una función de Lyapunov para P_0 .

Considerando el conjunto Γ , que es positivamente invariante y compacto, y la función L , estamos en condiciones de aplicar el *Principio de Invarianza de LaSalle* (3.11) que establece que

$$\omega(q) \subset \{(S, I) \in \dot{L}^{-1}(0) \cap \Gamma : \gamma_{(S, I)} \subset \dot{L}^{-1}(0) \cap \Gamma\},$$

para todo punto $q \in \Gamma$ con $\gamma_q^+ \subset \Gamma$.

Para calcular $\dot{L}^{-1}(0)$, observemos que, según la expresión (4.12), la derivada orbital se anula si y solo si se verifica una de las siguientes opciones:

1. $I = 0$. Entonces $S' = b - bS$, y tenemos que $S(t) = 1 + e^{-bt}$ tiende a 1 cuando $t \rightarrow +\infty$. Las soluciones que parten de condiciones iniciales en el eje S con $0 \leq S < 1$ tienden al equilibrio P_0 cuando $t \rightarrow +\infty$, pero la órbita negativa se escapa de Γ .
2. $S = \frac{\alpha+b}{\beta}$. Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces $\frac{\alpha+b}{\beta} > 1$ por lo que esta recta vertical no corta a Γ .

De esta forma

$$\omega(p) \subset \{(S, I) \in \dot{L}^{-1}(0) \cap \Gamma : \gamma_{(S, I)} \subset \dot{L}^{-1}(0) \cap \Gamma\} = \{P_0\}.$$

Es decir, todas las soluciones que parten de algún punto en Γ tienden a P_0 , como se representa en la Figura 4.9. Por lo tanto, P_0 es un equilibrio globalmente asintóticamente estable. La enfermedad acabará desapareciendo con el tiempo.

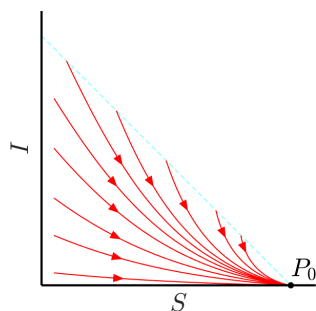


Figura 4.9: Retrato de fases del sistema (4.11) cuando $\mathcal{R}_0 < 1$.

4.3.3. Estabilidad global de P^*

El punto de equilibrio P^* pertenece a Γ solo si $R_0 > 1$; en ese caso, sabemos además que el otro equilibrio (P_0) es inestable. Vamos a ver que, si $I_0 > 0$, entonces todas las soluciones convergen a P^* . Para ello usaremos la teoría de Poincaré-Bendixson descrita en la Sección 3.4 del Capítulo 3.

Definimos la función $h(S, I) = 1/I$. Al ser una función estrictamente positiva en el interior de Γ , que denotaremos por $\mathring{\Gamma}$, si multiplicamos el campo de vectores por ella, no se modifican ni las direcciones ni los sentidos de los vectores. Por lo tanto podemos considerar un nuevo sistema, dado por $\tilde{f} = hf$, para el que las órbitas en $\mathring{\Gamma}$ serán las mismas que las de f pero recorridas a distinta velocidad. Así, podemos trasladar los resultados que obtengamos en este campo al sistema original (4.11).

En primer lugar, se verifica que

$$\operatorname{div} \tilde{f}(S, I) = \frac{\partial}{\partial S}(hS') + \frac{\partial}{\partial I}(hI') = -\beta - \frac{b}{I} < 0.$$

Aplicando el *Criterio de Bendixson* (3.8), no pueden existir órbitas periódicas en $\mathring{\Gamma}$.

Dado $q \in \mathring{\Gamma}$, por el *Teorema de Poincaré-Bendixson* (3.5), al no existir órbitas periódicas, el conjunto $\omega(q)$ contiene al menos un punto de equilibrio. Como el único punto de equilibrio en $\mathring{\Gamma}$ es P^* y además es asintóticamente estable, aplicando la Proposición 3.3,

$$\omega(q) = \{P^*\} \quad \text{para cualquier } q \in \Gamma,$$

es decir, todas las soluciones en $\mathring{\Gamma}$ convergen a P^* , como se representa en la Figura 4.10. Por

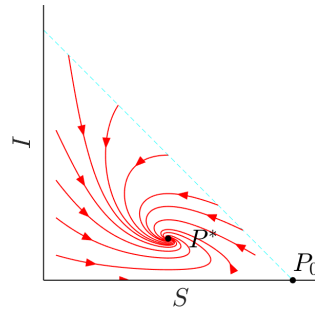


Figura 4.10: Retrato de fases del sistema (4.11) considerando $\mathcal{R}_0 > 1$.

tanto, P^* es un punto de equilibrio globalmente asintóticamente estable y ocurrirá un brote epidémico. Obsérvese que los segmentos que unen los puntos $(0,0)$ y $(0,1)$ y los puntos $(0,1)$ y $(1,0)$ también están contenidos en la cuenca de atracción de P^* , salvo los extremos $(0,0)$ y $(1,0)$, por razones obvias.

4.3.4. Diagrama de bifurcación

En el estudio de la estabilidad de los puntos de equilibrio hemos observado que el parámetro \mathcal{R}_0 determina un cambio en el comportamiento del campo según sea mayor o menor que 1. Decimos que \mathcal{R}_0 es un parámetro de bifurcación.

Cuando $\mathcal{R}_0 < 1$, el campo contiene un único punto de equilibrio, P_0 , que es globalmente asintóticamente estable.

En $\mathcal{R}_0 = 1$ tiene lugar el cambio de comportamiento (los autovalores de la diferencial en P_0 cambian de ser ambos negativos a ser uno de ellos nulo y a continuación tener distinto signo). Nace un nuevo punto de equilibrio, P^* , de manera que P_0 pierde su estabilidad y la gana P^* .

Para $\mathcal{R}_0 > 1$ tenemos los dos equilibrios, P_0 inestable y P^* globalmente asintóticamente estable.

Este proceso se observa gráficamente en la Figura 4.11 que representa los valores de I en los equilibrios en función de \mathcal{R}_0 . Este tipo de bifurcación recibe el nombre de *bifurcación transcritical*.

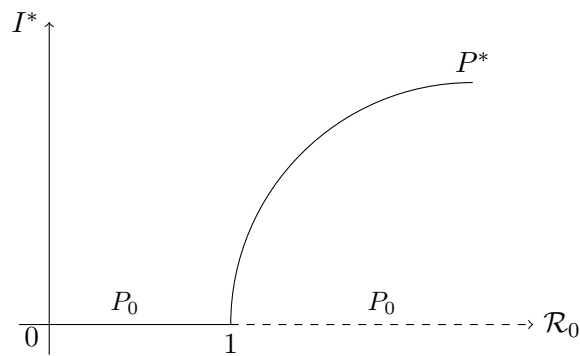


Figura 4.11: Bifurcación transcítica. El trazo continuo representa un equilibrio asintóticamente estable y el trazo discontinuo un equilibrio inestable.

4.4. Modelo con población no constante

A diferencia de los modelos anteriores, a continuación vamos a estudiar cómo se analiza el comportamiento de una enfermedad infecciosa cuando el tamaño de la población varía con el tiempo.

Nuestro modelo de trabajo será el visto en la sección anterior, el modelo de Kermack-McKendrick con demografía, pero considerando que la tasa b de natalidad y la tasa d de mortalidad son diferentes:

$$\begin{aligned}
 S' &= bN - \frac{\lambda IS}{N} - dS, \\
 I' &= \frac{\lambda IS}{N} - (\alpha + d)I, \\
 R' &= \alpha I - dR, \\
 N &= S + I + R.
 \end{aligned}
 \tag{4.13}$$

Como hemos comentado en la Sección 2.3, al considerar un tamaño de población variable la expresión de la incidencia de la enfermedad se modifica, siendo ahora $\frac{\lambda IS}{N}$.

El diagrama de transferencia de este modelo se representa en la Figura 4.12.

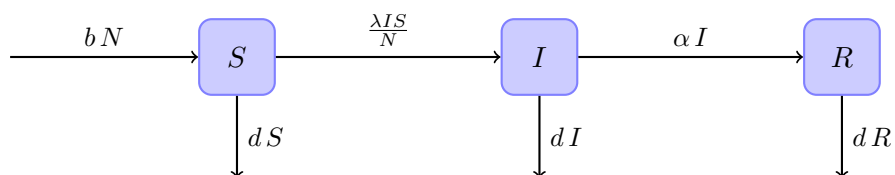


Figura 4.12: Diagrama de transferencia de un modelo SIR con tasas de natalidad y mortalidad, con población no constante.

Sumando las tres ecuaciones diferenciales se tiene que la población total N satisface

$$N' = (b - d)N,$$

cuya solución viene dada por

$$N(t) = N_0 e^{(b-d)t}. \quad (4.14)$$

Cuando $b > d$, el tamaño de la población crece exponencialmente cuando $t \rightarrow +\infty$, y tiende a 0 en el caso $b < d$. El primer caso no ocurre en la realidad ya que el crecimiento de una población está condicionado a los recursos del medio, que son limitados. Por ello, una forma mejor de aproximar el tamaño de la población, teniendo en cuenta dichos recursos, consiste en utilizar la ecuación logística, que introduce una constante K , denominada *capacidad de carga del medio*, de manera que la variación de N se expresa de la siguiente forma

$$N' = (b - d)N \left(1 - \frac{N}{K}\right).$$

Una forma de incorporar este comportamiento de la población en el modelo de Kermack-McKendrick es la siguiente:

$$S' = bN \left(1 - \frac{N}{K}\right) - \beta IS - dS,$$

$$I' = \beta IS - (\alpha + d)I,$$

$$R' = \alpha I - dR.$$

Aunque este modelo se ajusta más al efecto que tiene una enfermedad infecciosa en una población con tamaño no constante, por simplicidad solo explicaremos el comportamiento del modelo (4.13). Consideremos el siguiente cambio de variables:

$$s = \frac{S}{N}, \quad i = \frac{I}{N}, \quad r = \frac{R}{N}.$$

Vamos a calcular las derivadas de estas nuevas variables para poder escribir las relaciones entre ellas:

$$s' = \frac{S'}{N} - S \frac{N'}{N^2} = b - \lambda \frac{IS}{N^2} - b \frac{S}{N} = b - \lambda i s - b s,$$

$$i' = \frac{I'}{N} - I \frac{N'}{N^2} = \lambda i s - \gamma i - b i,$$

$$r' = \frac{R'}{N} - R \frac{N'}{N^2} = \gamma i - b r.$$

Así, el sistema original se puede escribir de la siguiente forma:

$$\begin{aligned} s' &= b - \lambda i s - b s, \\ i' &= \lambda i s - (b + \alpha) i, \\ r' &= \alpha i - b r, \end{aligned} \quad (4.15)$$

con $s + i + r = \frac{S+I+R}{N} = 1$.

El sistema (4.15) es idéntico al modelo con demografía (4.10) de la Sección 4.3, por lo tanto su estudio es equivalente.

Teniendo en mente que la expresión del número de reproducción básico es

$$\mathcal{R}_0 = \frac{\lambda}{b + \alpha},$$

y que el conjunto Γ que contiene las posibles soluciones está dado por

$$\Gamma = \{(s, i, r) \in \mathbb{R}_+^3 \mid s + i + r \leq 1\},$$

las conclusiones que se extraen del sistema (4.15) son las siguientes:

- Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces $P_0 = (1, 0, 0)$ es el único punto de equilibrio en Γ y es globalmente asintóticamente estable.
- Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces tenemos dos puntos de equilibrio: uno es P_0 , que ahora es inestable, y el otro es el equilibrio endémico

$$P^* = \left(\frac{b + \alpha}{\lambda}, \frac{b(\lambda - (b + \alpha))}{\lambda(b + \alpha)}, \frac{\alpha(\lambda - (b + \alpha))}{\lambda(b + \alpha)} \right) = (s^*, i^*, r^*),$$

que es globalmente asintóticamente estable en $\dot{\Gamma}$.

Una vez determinado el comportamiento de (4.15), podemos interpretar los resultados obtenidos en el sistema original (4.13). En la expresión de N dada en (4.14), $N(t) = N_0 e^{(b-d)t}$, podemos observar que el comportamiento del sistema original depende de la relación entre los parámetros b y d , por lo que distinguimos varias situaciones.

Caso $b = d$. Entonces $N' = 0$ por lo que la población total es constante. El sistema original se convierte en (4.15) considerando $N = 1$.

Caso $b < d$. El tamaño de la población decae monóticamente a 0 y por tanto la población tiende a la extinción; esto es esperable, ya que la tasa de mortalidad es mayor que la de natalidad. Lógicamente, también S , I y R tienden a 0 a largo plazo.

Caso $b > d$. La población crece de forma exponencial. Teniendo en cuenta el valor del número de reproducción básico existen dos situaciones:

- a) Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces $\lim_{t \rightarrow +\infty} s(t) = 1$, por lo que $S(t) \rightarrow +\infty$. Se tiene que

$$I' = (\lambda - (d + \alpha)) I + \left(\frac{S}{N} - 1 \right) \lambda I.$$

Como S y N son infinitos equivalentes cuando $t \rightarrow +\infty$, entonces a la larga el comportamiento de I en el sistema original (4.13) se puede aproximar por

$$I' = (\lambda - (d + \alpha)) I,$$

de donde se obtiene que $I(t) = I_0 e^{(\lambda - (d + \alpha))t}$.

Denotemos $\mathcal{R}_1 = \frac{\lambda}{d + \alpha}$. Este coeficiente es directamente proporcional a λ , que representa el número de infecciones por unidad de tiempo (valor que determina el crecimiento de I) e inversamente proporcional a $d + \alpha$, que es la suma de las tasas de defunción y recuperación (valores que frenan el crecimiento de I). Si $\mathcal{R}_1 < 1$, entonces $\lambda < d + \alpha$ y por tanto I decae monótonamente a 0; en cambio, si $\mathcal{R}_1 > 1$ sucede que I crece de forma exponencial.

Finalmente, estudiamos el comportamiento de $R(t)$:

- 1) Si $\mathcal{R}_1 < 1$, como $I(t) \rightarrow 0$, entonces el comportamiento de R se obtiene del segundo sumando de la ecuación de R' .

$$R' = -dR.$$

Se deduce que R tiende a 0 a largo plazo, porque $d > 0$.

- 2) Si $\mathcal{R}_1 > 1$, entonces $I(t) \rightarrow +\infty$ exponencialmente: así, existen $a, \epsilon, T > 0$ tales que $I(t) \geq ae^{\epsilon t}$ para todo $t \geq T$.

Podemos escribir la tercera ecuación del sistema (4.13) como una ecuación lineal

$$R' + dR = \alpha I,$$

cuya solución es

$$R(t) = e^{-dt} R_0 + e^{-dt} \int_0^t \alpha e^{ds} I(s) ds.$$

Esto nos permite probar que R está acotada inferiormente por una función que tiende a $+\infty$:

$$\begin{aligned} R(t) &\geq e^{-dt} \int_0^t \alpha e^{ds} I(s) ds \geq e^{-dt} \int_T^t \alpha e^{ds} a e^{\epsilon s} ds \\ &= a \alpha e^{-dt} \int_T^t e^{(d+\epsilon)s} ds = \frac{a \alpha}{d + \epsilon} (e^{\epsilon t} - e^{-d(t-T) + \epsilon T}) \xrightarrow{t \rightarrow +\infty} +\infty. \end{aligned}$$

Se concluye que $R(t) \rightarrow +\infty$.

- b) Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces cuando $t \rightarrow +\infty$ se tiene que

$$\frac{S(t)}{N(t)} = s(t) \rightarrow s^* > 0, \quad \frac{I(t)}{N(t)} = i(t) \rightarrow i^* > 0, \quad \frac{R(t)}{N(t)} = r(t) \rightarrow r^* > 0,$$

luego $S(t) \rightarrow +\infty$, $I(t) \rightarrow +\infty$ y $R(t) \rightarrow +\infty$.

Las conclusiones que se obtienen de este modelo en el caso $b > d$ son

1. Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces la enfermedad producirá una epidemia, independientemente de cuáles sean las condiciones iniciales.
2. Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces solo ocurrirá una epidemia si $\mathcal{R}_1 > 1$, en otras palabras, cuando el número de nuevos infectados sea mayor que el de infectados recuperados o fallecidos. En otro caso, la enfermedad acabará desapareciendo de la población.

Se puede observar que se han excluido los valores de transición $\mathcal{R}_0 = 1$ y $\mathcal{R}_1 = 1$. Serían escenarios no genéricos que no afectan a las conclusiones obtenidas.

4.5. Modelo con transmisión por un vector: Ross-MacDonald

La malaria o paludismo es una enfermedad infecciosa causada por parásitos de la especie *Plasmodium* que se transmiten al ser humano a través de un vector, los mosquitos del género *Anopheles*, en concreto las hembras, ya que son las únicas que pican. El modelado de la malaria constituirá un ejemplo de enfermedad infecciosa con transmisión horizontal indirecta.

El ciclo de infección de la enfermedad es el siguiente: cuando un mosquito pica a un ser humano infectado, al mismo tiempo que se alimenta de la sangre, absorbe los parásitos que se encuentran en ella, por lo que se infecta. Al picar a otra persona, el mosquito transmite el parásito a un nuevo huésped.

Las principales especies de *Plasmodium* que producen la malaria en el ser humano son cinco: *P. malariae*, *P. ovale*, *P. knowlesi*, *P. falciparum* y *P. vivax*, siendo las dos últimas las más peligrosas (para más información consultar [13]).

Las investigaciones iniciales y más importantes sobre transmisión y control de la malaria fueron realizadas por Ronald Ross a finales del s. XIX y principios del s. XX; en 1902 obtuvo el Premio Nobel de Medicina por su descubrimiento sobre el ciclo de vida del mosquito *Anopheles* (véase [3]). Posteriormente, en 1950, George MacDonald retomó el estudio realizado por Ross. El resultado de ambos trabajos es lo que conocemos como modelo de Ross-McDonald, sobre el que trabajaremos en esta sección. El desarrollo completo del modelo puede verse en [9].

La diferencia más notable con respecto a los modelos analizados hasta ahora es que vamos a añadir una población adicional, que denotaremos por V y que representa la población de hembras de mosquito que intervienen en la transmisión. Representaremos por H a la población de personas que pueden ser afectadas por la enfermedad.

En ambas poblaciones establecemos las clases de infectados y de susceptibles. Con S_v y I_v , nos referimos a la división de la población de mosquitos, y con S_h y I_h , a la de personas. Como no se adquiere inmunidad tras sufrir la enfermedad no consideramos una clase de recuperados.

Al igual que en casos anteriores se establecen diferentes parámetros para representar las relaciones entre las distintas clases. Definimos los siguientes:

- a : número de personas picadas por mosquitos por unidad de tiempo, es decir, la tasa de picaduras.
- \tilde{a} : número de mosquitos que pican a una persona por unidad de tiempo (relacionado con el anterior por la expresión $aV = \tilde{a}H$).
- b_1 : probabilidad de que una persona se infecte tras recibir una picadura.
- b_2 : probabilidad de que un mosquito se infecte tras picar a una persona infectada.
- μ_h : tasa de natalidad y mortalidad de personas.
- μ_v : tasa de natalidad y mortalidad de mosquitos.
- γ_h : tasa de recuperación en personas.
- γ_v : tasa de recuperación en mosquitos.

La tasa de incidencia de la malaria en la población humana viene dada por el promedio de picaduras por toda la población de mosquitos hembra; además, hay que tener en cuenta la probabilidad de que se produzcan sobre individuos susceptibles y de que den lugar a una infección. La expresión en términos de los parámetros es

$$a b_1 \frac{S_h}{H} I_v.$$

De igual forma, consideramos la tasa de incidencia sobre la población de mosquitos como el producto de la frecuencia de picaduras sobre individuos infectados por el número de mosquitos susceptibles y por la probabilidad de que el mosquito se infecte

$$\tilde{a} b_2 \frac{S_v}{V} I_h.$$

Teniendo en cuenta la relación entre los parámetros a y \tilde{a} , la incidencia en la población de mosquitos es

$$a b_2 \frac{I_h}{H} S_v.$$

La Figura 4.13 muestra el diagrama de transferencia donde se pueden ver las relaciones entre las diferentes clases de ambas poblaciones.

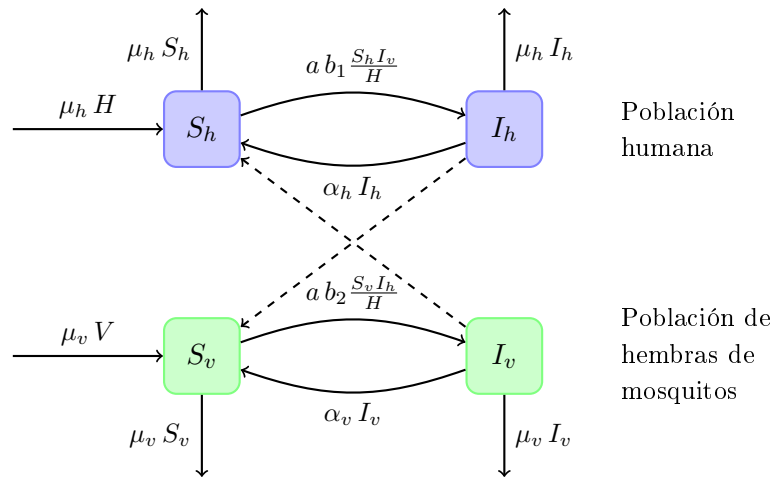


Figura 4.13: Diagrama de transferencia del modelo de Ross-MacDonald. Las flechas discontinuas indican la infección cruzada entre poblaciones.

Tras estas observaciones representamos el modelo mediante el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{aligned}
 S'_h &= \mu_h H - a b_1 \frac{S_h I_v}{H} - \mu_h S_h + \alpha_h I_h, \\
 I'_h &= a b_1 \frac{S_h I_v}{H} - \mu_h I_h - \alpha_h I_h, \\
 S'_v &= \mu_h H - a b_2 \frac{S_v I_h}{H} - \mu_v S_v + \alpha_v I_v, \\
 S'_h &= a b_2 \frac{S_v I_h}{H} - \mu_v I_v - \alpha_v I_v.
 \end{aligned} \tag{4.16}$$

Para poder establecer relaciones entre los tamaños de ambas poblaciones, consideraremos el número de individuos de cada clase respecto al tamaño total de la población correspondiente, de manera que obtengamos variables adimensionales. Para ello realizamos el siguiente cambio de variables

$$s_h = \frac{S_h}{H}, \quad i_h = \frac{I_h}{H}, \quad s_v = \frac{S_v}{V}, \quad i_v = \frac{I_v}{V}, \quad \text{y } m = \frac{V}{H}.$$

Se verifica que $s_h + i_h = 1$ y $s_v + i_v = 1$ por lo que es posible despejar una variable en función de la otra. Denotando $x = i_h$ e $y = i_v$ obtenemos que $s_h = 1 - x$ y $s_v = 1 - y$. Introduciendo estas modificaciones, el sistema (4.16) se transforma en uno equivalente con dos ecuaciones

$$\begin{aligned}
 x' &= m a b_1 y (1 - x) - \gamma_1 x, \\
 y' &= a b_2 x (1 - y) - \gamma_2 y,
 \end{aligned} \tag{4.17}$$

donde $\gamma_1 = \mu_h + \alpha_h$ y $\gamma_2 = \mu_v + \alpha_v$.

El conjunto de definición de las soluciones es

$$\Gamma = \{(x, y) \in \mathbb{R}_+^2 : 0 \leq x, y \leq 1\}.$$

Vamos a analizar la dirección y sentido del campo de vectores en la frontera de Γ . En el eje de abscisas tenemos que $y = 0$ por lo que $x' < 0$ e $y' > 0$. Las soluciones $(x(t), y(t))$ con condiciones iniciales en el eje x verifican que x es decreciente e y creciente con el tiempo. Mientras en el eje de ordenadas, como $x = 0$, $x' > 0$ e $y' < 0$, es decir, x crece mientras que y decrece.

Las soluciones que parten de puntos sobre la recta $x = 1$ verifican que $x' < 0$, es decir, x decrece, por lo que tienden hacia el interior de Γ . De forma similar, las soluciones que nacen sobre la recta $y = 1$ satisfacen $y' < 0$, luego no salen del conjunto.

Concluimos que por ningún lado del cuadrado que constituye la frontera de Γ las soluciones pueden escapar, ver Figura 4.14. Por lo tanto, Γ es un conjunto positivamente invariante.

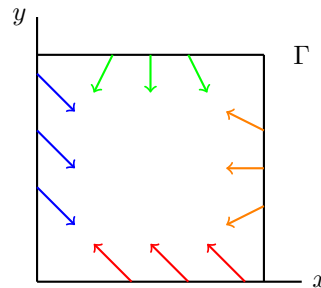


Figura 4.14: Direcciones y sentidos del campo en la frontera del conjunto Γ .

El sistema (4.17) tiene dos puntos de equilibrio. Uno de ellos es $P_0 = (0, 0)$, que representa el fin de la epidemia; el otro es

$$P^* = \left(\frac{a^2 m b_1 b_2 - \gamma_1 \gamma_2}{a b_2 (a m b_1 + \gamma_1)}, \frac{a^2 m b_1 b_2 - \gamma_1 \gamma_2}{a m b_1 (a b_2 + \gamma_2)} \right) = (x^*, y^*).$$

En la Sección 2.10 vimos una interpretación general del número de reproducción básico considerando una sola población. Al tener dos poblaciones, la interpretación es la misma, solamente se combinan las expresiones de ambas, obteniéndose:

$$\mathcal{R}_0 = \frac{a^2 m b_1 b_2}{\gamma_1 \gamma_2}.$$

El equilibrio P^* solo tiene sentido biológico cuando $\mathcal{R}_0 > 1$, en cuyo caso la enfermedad es endémica.

4.5.1. Análisis de la estabilidad local de los equilibrios

Al igual que en el modelo de Kermack-McKendrick con demografía que hemos estudiado en la Sección 4.3, analizaremos la estabilidad local de los puntos de equilibrio. Para ello nos basaremos en los resultados expuestos en la Sección 3.2 sobre la linealización del campo. La matriz jacobiana del campo de vectores (4.17) es

$$J(x, y) = \begin{pmatrix} -a m b_1 y - \gamma_1 & a m b_1 (1 - x) \\ a b_2 (1 - y) & -a b_2 x - \gamma_2 \end{pmatrix}.$$

En ambos puntos de equilibrio la obtención de los autovalores de la matriz es complicada por lo que aplicaremos el *Criterio de Routh-Hurwitz*.

La matriz jacobiana en P_0 es

$$J(0, 0) = \begin{pmatrix} -\gamma_1 & a m b_1 \\ a b_2 & -\gamma_2 \end{pmatrix}.$$

Su determinante es

$$\det(J(0, 0)) = \gamma_1 \gamma_2 - a m b_1 b_2,$$

y depende del valor \mathcal{R}_0 de la siguiente manera:

- Si $\mathcal{R}_0 < 1$, entonces el determinante de la matriz $J(0, 0)$ es positivo; como además la traza es negativa, entonces sus dos valores propios tienen parte real negativa. Se deduce que P_0 es un equilibrio asintóticamente estable.
- Si $\mathcal{R}_0 > 1$, entonces el determinante de la matriz $J(0, 0)$ es negativo; así, sus dos autovalores son de signo contrario y, por lo tanto, P_0 es un equilibrio inestable.

La estabilidad de P^* solamente tiene interés cuando sus dos coordenadas son positivas, por lo que asumimos que en este apartado $\mathcal{R}_0 > 1$. La matriz jacobiana en P^* es

$$J(x^*, y^*) = \begin{pmatrix} -a m b_1 y^* - \gamma_1 & a m b_1 (1 - x^*) \\ a b_2 (1 - y^*) & -a b_2 x^* - \gamma_2 \end{pmatrix}.$$

El determinante es

$$\det(J(x^*, y^*)) = a^2 m b_1 b_2 - \gamma_1 \gamma_2 > 0,$$

y la traza

$$\text{tr}(J(x^*, y^*)) = -a m b_1 y^* - \gamma_1 - a b_2 x^* - \gamma_2 < 0.$$

Concluimos que P^* es un equilibrio localmente asintóticamente estable.

4.5.2. Estabilidad global de P_0

Sabemos que P_0 es un equilibrio localmente estable cuando $\mathcal{R}_0 < 1$, así que nos centramos en este caso. Utilizando la teoría de Poincaré-Bendixson recogida en la Sección 3.4 del Capítulo 3, veremos que P_0 es un punto de equilibrio globalmente asintóticamente estable.

Según el Teorema (3.7), si existiese una órbita periódica contenida en Γ , entonces tendría que rodear a algún punto de equilibrio. Sin embargo, el único punto de equilibrio disponible es P_0 , que está situado en la frontera de Γ . Ahora bien, como Γ es un conjunto positivamente invariante, entonces es imposible encontrar una órbita periódica contenida en Γ y cuyo interior contenga a P_0 . Se concluye que no existen órbitas periódicas en Γ .

Aplicando el *Teorema de Poincaré-Bendixson* (3.5), el ω -límite de cualquier punto de Γ contiene algún punto de equilibrio, es decir, $P_0 \in \omega((x, y))$ para todo punto $(x, y) \in \Gamma$, ver Figura 4.15. Al ser P_0 localmente asintóticamente estable y usando el resultado 3.3, $\omega((x, y)) = P_0$, por lo que podemos concluir que P_0 es globalmente asintóticamente estable. Por lo tanto, $s_h = 1$ y $s_v = 1$, es decir, la enfermedad desaparecerá de ambas poblaciones con el tiempo.

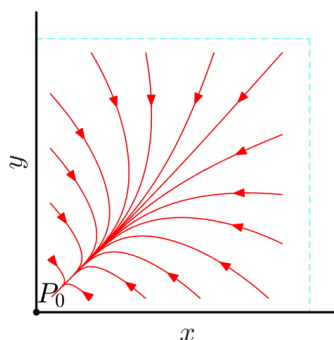


Figura 4.15: Retrato de fases del sistema (4.17) considerando $\mathcal{R}_0 < 1$.

4.5.3. Estabilidad global de P^*

Cuando $\mathcal{R}_0 > 1$, el punto de equilibrio P^* es localmente asintóticamente estable y se encuentra contenido en Γ . Además, en este caso, el equilibrio P_0 es inestable. Para determinar el carácter global de P^* seguiremos un procedimiento similar al seguido para P_0 .

En primer lugar demostraremos que no existen órbitas periódicas contenidas en Γ . La divergencia del campo de vectores del sistema (4.17) no cambia de signo en ningún punto del conjunto:

$$\operatorname{div} f = -a m b_1 y - \gamma_1 - a b_2 - \gamma_2 < 0,$$

para todo $(x, y) \in \Gamma$. Según el *Criterio de Bendixson* (3.8), como el signo de la divergencia

permanece constante, no existen órbitas periódicas contenidas en Γ .

Aplicando el *Teorema de Poincaré-Bendixson* (3.5) al no existir órbitas periódicas, el ω -límite de cualquier punto de $\overset{\circ}{\Gamma}$ contiene algún punto de equilibrio, pero el único disponible es P^* (se puede demostrar que el punto P_0 no puede pertenecer al ω -límite de las órbitas de Γ). Al igual que antes, por el resultado 3.3, se cumple que $\omega((x, y)) = P^*$ para todo $(x, y) \in \Gamma$, ver Figura 4.16. Podemos concluir que P^* es un equilibrio globalmente asintóticamente estable. Por lo tanto, se producirá una epidemia.

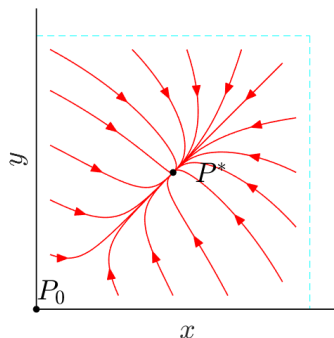


Figura 4.16: Retrato de fases del sistema (4.17) considerando $\mathcal{R}_0 > 1$.

4.5.4. Diagrama de bifurcación

Como ya ocurría con el modelo con demografía de la Sección 2.5, el número de reproducción básico vuelve a ser un parámetro de bifurcación para determinar el comportamiento del campo. El diagrama de bifurcación es idéntico, ver Figura 4.17.

Para $\mathcal{R}_0 < 1$, únicamente tenemos un punto de equilibrio, P_0 , que es globalmente asintóticamente estable. Cuando $\mathcal{R}_0 = 1$ uno de los autovalores de la diferencial en P_0 cambia de signo y nace un nuevo punto de equilibrio, P^* . Así, para $\mathcal{R}_0 > 1$, P_0 es un equilibrio inestable y P^* es globalmente asintóticamente estable.

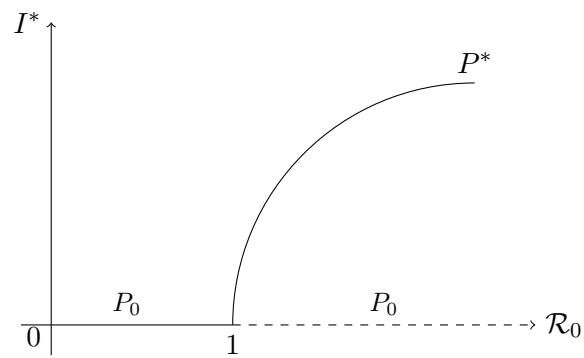


Figura 4.17: Diagrama de bifurcación. El trazo continuo representa un equilibrio asintóticamente estable y el trazo discontinuo un equilibrio inestable.

Capítulo 5

Ajuste de parámetros

Uno de los mayores problemas al que nos enfrentamos cuando queremos utilizar un modelo en una situación real es la asignación de valores a los parámetros. Si disponemos de datos experimentales nos podemos plantear el uso de algún método que nos permita determinar, entre todos los valores posibles de los parámetros, aquellos que nos proporcionen la simulación más cercana a la realidad. Tenemos dos tareas, establecer un criterio de proximidad entre datos reales y datos simulados y, por supuesto, la elección del método de ajuste. Nosotros hemos elegido el método de mínimos cuadrados, con la distancia euclídea.

5.1. El método de ajuste de mínimos cuadrados

Dado un conjunto de datos experimentales $\{(t_i, x_i) : i = 1, 2, \dots, k\}$ y una familia de funciones continuas, el objetivo del método de mínimos cuadrados es hallar la función, dentro de dicha familia, que mejor se aproxime a ellos. A esta función se le denomina *línea o curva de regresión*. El caso más sencillo, por el que comenzaremos, es el *ajuste lineal por mínimos cuadrados*. En el ajuste lineal la familia de funciones con las que se trabaja son las rectas, $r(t) = a + bt$ con $a, b \in \mathbb{R}$. En la Figura 5.1 puede verse un ejemplo del método.

Cuando tenemos más de dos datos experimentales, es decir, $k > 2$, es poco probable que una recta pase por todos los puntos (t_i, x_i) para $i = 1, 2, \dots, k$, es decir, que se verifiquen simultáneamente las siguientes ecuaciones:

$$x_1 = a + b t_1,$$

$$x_2 = a + b t_2,$$

...

$$x_n = a + b t_k.$$

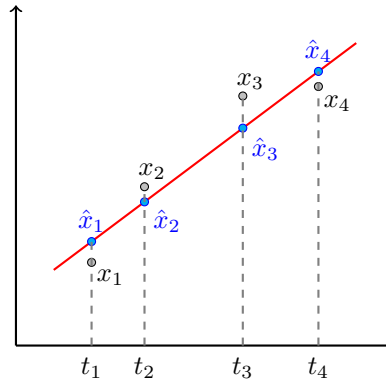


Figura 5.1: Datos experimentales en negro y datos teóricos en azul.

Por lo tanto, se buscan los valores de a y b que determinan la recta que mejor se ajusta a los datos de manera que el error cometido sea el menor posible. Denotando por \hat{x}_i el valor que toma la recta r en el instante t_i , consideraremos que el error total cometido es la suma de los cuadrados de las desviaciones entre los datos experimentales $\{x_1, \dots, x_k\}$ y los datos teóricos $\{\hat{x}_1, \dots, \hat{x}_k\}$ sobre la recta.

$$\text{Error} = \sum_{i=1}^k (x_i - \hat{x}_i)^2 = \sum_{i=1}^k (x_i - r(t_i))^2 = \sum_{i=1}^k (x_i - a - bt_i)^2.$$

Teniendo en cuenta que la expresión del error solamente depende de los valores de a y b , el problema consiste en hallar el mínimo de la función

$$E(a, b) = \sum_{i=1}^k (x_i - a - bt_i)^2. \quad (5.1)$$

Se puede demostrar que la función E presenta un mínimo global en (a^*, b^*) , con

$$a^* = \bar{x} - \bar{t}b^*, \quad b^* = \frac{\sum_{i=1}^k (t_i - \bar{t})(x_i - \bar{x})}{\sum_{i=1}^k (t_i - \bar{t})^2}, \quad (5.2)$$

donde \bar{t} y \bar{x} representan, respectivamente, la media de las abscisas y de las ordenadas, de manera que la recta $r^*(t) = a^* + b^*t$ es la mejor aproximación lineal a los datos.

Para cuantificar cómo de buena es nuestra aproximación y si el ajuste de los datos mediante un modelo lineal merece la pena, definiremos una cantidad que recibe el nombre de *coeficiente de determinación*.

Consideremos $r^*(t) = a^* + b^*t$ la recta de ajuste por mínimos cuadrados. A cada valor de la

abscisa t_i , con $i = 1, 2, \dots, k$, le corresponden dos valores para la ordenada: el dato experimental x_i y el dato teórico $\hat{x}_i = a^* + b^* t_i$.

Una forma de medir la dispersión de los datos de la muestra respecto de la media muestral, \bar{x} , es utilizando la cuasi-varianza muestral, cuya expresión es

$$\hat{S}^2 = \frac{1}{k-1} \sum_{i=1}^k (x_i - \bar{x})^2.$$

Se puede demostrar la relación siguiente (véase [11]):

$$\underbrace{\sum_{i=1}^k (x_i - \bar{x})^2}_{\text{Desv. total}} = \underbrace{\sum_{i=1}^k (\hat{x}_i - \bar{x})^2}_{\text{Desv. explicada}} + \underbrace{\sum_{i=1}^k (x_i - \hat{x}_i)^2}_{\text{Desv. no explicada}}. \quad (5.3)$$

La interpretación de cada uno de los términos de la descomposición es la siguiente:

- $\sum_{i=1}^k (\hat{x}_i - \bar{x})^2$ es la suma de los cuadrados de las desviaciones entre los datos teóricos y la media muestral. Es propia del modelo y la denominaremos por *desviación explicada* por el modelo.
- $\sum_{i=1}^k (x_i - \hat{x}_i)^2$ es la suma de los cuadrados de las desviaciones entre los datos experimentales y los datos teóricos. Se debe a la aleatoriedad del experimento y recibe el nombre de *desviación no explicada*.

Dividiendo la ecuación (5.3) entre el sumatorio de la izquierda, resulta la siguiente identidad

$$1 = \frac{\sum_{i=1}^k (\hat{x}_i - \bar{x})^2}{\sum_{i=1}^k (x_i - \bar{x})^2} + \frac{\sum_{i=1}^k (x_i - \hat{x}_i)^2}{\sum_{i=1}^k (x_i - \bar{x})^2}.$$

Proporción explicada
Proporción no explicada

El primer sumando representa la proporción de la desviación que es explicada por el modelo de ajuste y el segundo sumando es la proporción de la desviación no explicada. Cuanto mayor sea la primera, menos aleatoriedad tendrá el proceso y más útil será el ajuste. Por eso definimos el

coeficiente de determinación, denotado por R^2 , como:

$$R^2 = \frac{\sum_{i=1}^k (\hat{x}_i - \bar{x})^2}{\sum_{i=1}^k (x_i - \bar{x})^2}.$$

El coeficiente de determinación toma valores entre 0 y 1. Cuanto más próximo esté su valor a 1, mejor será el ajuste, es decir, mayor proporción de la variabilidad de los datos se explica con el modelo pues más cerca estarán los valores observados x_i de los valores teóricos \hat{x}_i . En el caso en el que $R^2 = 1$, nos encontramos en la situación ideal en la que no hay variación aleatoria y los datos experimentales coinciden con los teóricos del modelo lineal.

De igual forma, podemos utilizar el método con funciones más complejas o no lineales, lo que definiremos como *ajuste no lineal por mínimos cuadrados*. Consideremos una familia de curvas $x = g(t, \Theta)$ que dependen de un parámetro multidimensional $\Theta = (\theta_1, \dots, \theta_m)$. Dado un conjunto de datos experimentales $\{(t_i, x_i) : i = 1, 2, \dots, k\}$, el objetivo es determinar el valor del parámetro $\hat{\Theta}$ de manera que la curva $x = g(t, \hat{\Theta})$ haga mínima la suma de los cuadrados del error:

$$E(\Theta) = \sum_{i=1}^k (x_i - g(t_i, \Theta))^2. \quad (5.4)$$

El problema de minimización del error es, en general, muy complicado de resolver de forma exacta, por lo que se suele recurrir a métodos numéricos para encontrar una aproximación de la solución. Habitualmente, la búsqueda del parámetro óptimo se hace mediante un método iterativo: a partir de un valor inicial del parámetro, se van encontrando nuevos valores mientras sea posible disminuir el error.

El inconveniente de este proceso de minimización es que se trabaja de forma local, es decir, si partimos de diferentes valores iniciales se pueden obtener valores finales de la función $E(\Theta)$ muy distintos, ya que una función puede tener varios mínimos relativos, como podemos ver en la Figura 5.2. Sin embargo, nuestro objetivo es determinar el valor $\hat{\Theta}$ que se corresponda con un mínimo global de $E(\Theta)$. En el caso de no tener más información sobre los datos que nos permitan establecer una primera estimación de los parámetros, se considerarían diferentes conjuntos de valores iniciales y nos quedaríamos con el de menor valor de $E(\Theta)$.

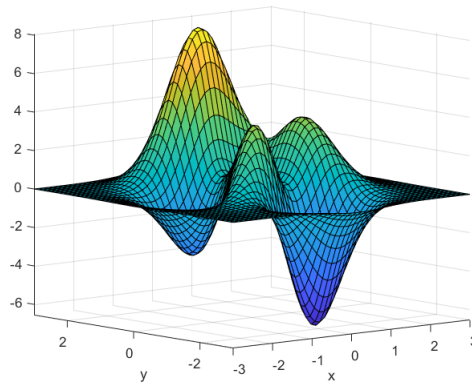


Figura 5.2: Ejemplo de una función con varios mínimos relativos

5.2. Estimación de los parámetros de modelos epidemiológicos.

Consideremos un modelo epidemiológico descrito por el siguiente problema de valor inicial de un sistema de ecuaciones diferenciales:

$$\begin{aligned} x' &= f(x, \theta), & x \in \mathbb{R}^n, & \quad t \in [0, T], \\ x(0) &= x_0, \end{aligned} \tag{5.5}$$

donde $\theta \in \mathbb{R}^m$ engloba a todos los parámetros del modelo, y $[0, T]$ es el intervalo de tiempo en el cual realizamos el estudio de la enfermedad infecciosa.

En general, los datos de la enfermedad recogidos experimentalmente están constituidos por un conjunto finito de instantes de tiempo $t_1, t_2, \dots, t_k \in [0, T]$ y los correspondientes valores de al menos una de las clases en dichos instantes. Denotamos al conjunto de los datos experimentales por $\{(t_1, X_1), \dots, (t_k, X_k)\}$.

La familia de funciones en la que buscamos el óptimo es el conjunto de las soluciones $g(t, \Theta)$ del problema de Cauchy (5.5), que dependen del parámetro $\Theta = (\theta, x_0)$.

Mediante el método de mínimos cuadrados queremos encontrar la función o curva de ajuste $g(t, \hat{\Theta})$ para la cual la suma de los cuadrados de las distancias entre los datos experimentales y los puntos de la curva sea lo más pequeña posible. Es decir, encontrar qué elección de Θ hace mínima la función

$$E(\Theta) = \sum_{i=1}^k (X_i - g(t_i, \Theta))^2.$$

Como hemos comentado, determinar de forma exacta el mínimo global del error no es fácil por lo que buscaremos una solución aproximada mediante algún método numérico. Para ello necesitamos conocer un conjunto de valores iniciales de los parámetros. Como la modelización

de una enfermedad conlleva un estudio del comportamiento de la misma, es posible disponer de información suficiente para poder dar una primera estimación de los parámetros, de forma que nos permita iniciar el proceso iterativo para hallar el mínimo de la función E . Por ejemplo, en la Sección 2.2, hemos visto que la tasa de recuperación está determinada por el parámetro α y que el periodo medio de infección es $1/\alpha$. Mediante un estudio previo de cierta enfermedad podríamos conocer que la duración media de la infección fuese, por ejemplo, de 4 a 6 días, por lo que una estimación para α sería 0,2 (si el tiempo se mide en días).

5.3. Simulación del ajuste de un modelo

A continuación, mostraremos con un ejemplo cómo se pueden encontrar estimaciones de los parámetros del modelo de Kermack-McKendrick cuando se dispone de un conjunto de datos experimentales. En este caso solamente tenemos dos parámetros, λ y α , aparte de las condiciones iniciales.

$$\begin{aligned} S' &= -\lambda S I, \\ I' &= \lambda S I - \alpha I, \\ R' &= \alpha I. \end{aligned}$$

Recordemos que en este modelo consideramos que el tamaño de la población, $N = S + I + R$, permanece constante en el tiempo, por lo que el sistema se reduce a uno con dos ecuaciones:

$$\begin{aligned} S' &= -\lambda S I, \\ I' &= \lambda S I - \alpha I, \end{aligned} \tag{5.6}$$

con condiciones iniciales $S(t_0) = S_0$ y $I(t_0) = I_0$.

Comenzamos definiendo la función `ode_SIR` que contendrá el sistema de ecuaciones dependiente de los parámetros λ y α .

Modelo SIR

```
function dPob = ode_SIR(~, Pob, lambda, alpha)
S = Pob(1); I = Pob(2);
% Ecuaciones
dPob = [-lambda*S*I; ...
        lambda*S*I - alpha*I];
end
```

Paso 1: Generación de los datos.

En una situación real dispondríamos de un conjunto de datos experimentales. Como esto no ha sido posible, generaremos unos datos mediante una simulación con unos valores prefijados de los parámetros y unas ciertas condiciones iniciales. A continuación, perturbaremos estos datos añadiendo un ruido aleatorio.

Como valores teóricos de los parámetros tomaremos $\lambda = 0,00015$ y $\alpha = 0,07$. La población con la que trabajaremos consta inicialmente de 1000 individuos susceptibles y de 5 infectados. Generaremos los datos correspondientes a un periodo de tiempo de 150 días, de manera que para cada día dispondremos del número de susceptibles, S , y de infectados, I .

Paso 1: Generación de los datos

```
n = 150;          % Numero de instantes
T = [1:n].';     % Vector de instantes

% Parametros teoricos del modelo
lambda = 0.00015;
alpha = 0.07;
param = [lambda alpha];

% Condicion inicial (S0, I0)
CI = [1000 5];

% Solucion del modelo con esos parametros
[~,P] = ode45(@(t,Pob)ode_SIR(t,Pob,lambda,alpha),T,CI);
S = P(:,1);
I = P(:,2);

% Ruido
rS = 0.10; % Factor de ruido en S
rI = 0.10; % Factor de ruido en I
Ruido_S = rS*S.*normrnd(0,1,size(T));
Ruido_I = rI*I.*normrnd(0,1,size(T));

% Datos (datos teoricos con ruido)
S = sort(S + Ruido_S, 'descend'); % Tienen que ser decrecientes, pues S
                                % no aumenta en numero de individuos
I = I + Ruido_I;
```

La representación gráfica de nuestros datos experimentales puede verse en la Figura 5.3.

Al utilizar un modelo epidemiológico nos interesa ver que podemos predecir la evolución de la enfermedad a partir de la solución que nos proporciona el modelo. En un escenario real, esta comprobación de la eficacia del ajuste pasa por la comparación con los datos reales que se vayan obteniendo. Sin embargo, con los datos que hemos construido también podremos utilizar solo

una parte de ellos para obtener la función de ajuste y el resto para valorar la calidad de nuestras predicciones.

En nuestro ejemplo, de los datos generados correspondientes a 150 días, solo usaremos 35 (entre los días 15 y 50) para el ajuste (ver Figura 5.3). Los siguientes al día 50 nos servirán para ver que nuestra predicción se habría ajustado a la evolución de la enfermedad.

```
% Datos de los que partimos
Inicio = 15; Fin = 50; % Consideramos un subintervalo
```

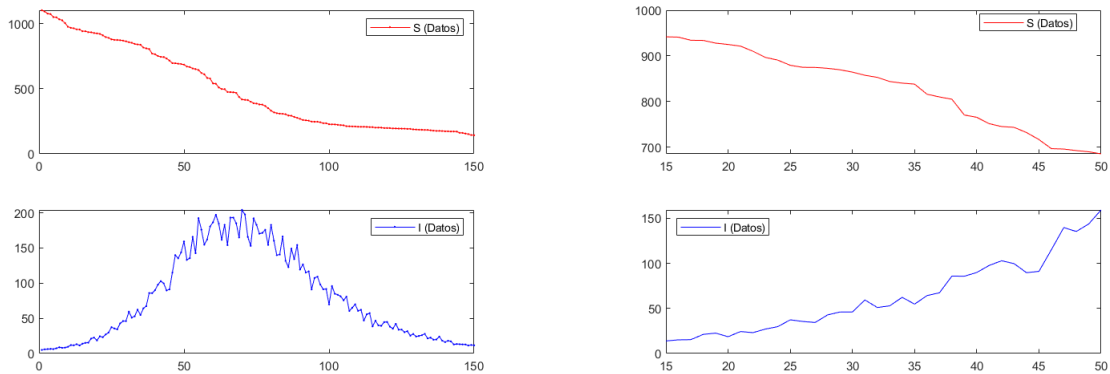


Figura 5.3: Datos simulados de susceptibles (en rojo) y de infectados (en azul). En la gráfica de la derecha se muestran solo los datos del intervalo $[15, 50]$.

Una vez que disponemos de los datos experimentales y hemos implementado el modelo, necesitamos hallar una primera estimación de los parámetros.

Paso 2: Estimación inicial de λ .

Como no estamos en una situación real y no disponemos de información sobre la enfermedad de estudio para determinar una primera estimación, desarrollaremos la siguiente alternativa:

Consideremos el intervalo $[T_1, T_j]$ y la ecuación de S' del sistema (5.6). Entonces:

$$\begin{aligned} \frac{S'(t)}{S(t)} = -\lambda I(t), \quad t \in [T_1, T_j] &\implies \int_{T_1}^{T_j} \frac{S'(t)}{S(t)} dt = -\lambda \int_{T_1}^{T_j} I(t) dt \\ &\implies \log \left(\frac{S(T_j)}{S(T_1)} \right) = -\lambda \int_{T_1}^{T_j} I(t) dt. \end{aligned} \quad (5.7)$$

Para hallar una estimación de λ , aplicaremos la fórmula de cuadratura compuesta del trapecio para obtener una aproximación de la integral de I :

$$\int_{T_1}^{T_j} I(t)dt \simeq \frac{\Delta t}{2}(I(T_1) + 2I(T_2) + \dots + 2I(T_{j-1}) + I(T_j)) \equiv Q_I,$$

donde $\Delta t = \frac{T_i - T_1}{i-1}$. En nuestro caso, como la partición temporal está representada por los días durante los que se recogieron los datos, tenemos que $\Delta t = 1$.

$$Q_I = \frac{1}{2}(I(T_1) + 2I(T_2) + \dots + 2I(T_{j-1}) + I(T_j)) = \sum_{i=1}^j I(T_i) - \frac{1}{2}I(T_1) - \frac{1}{2}I(T_j).$$

De esta forma podemos despejar el parámetro λ de la ecuación (5.7):

$$\lambda = -\frac{\log\left(\frac{S(T_j)}{S(T_1)}\right)}{Q_I}.$$

Paso 2: Estimación inicial de λ

```
QI = sum(I(Inicio:Fin))-1/2*I(Inicio)-1/2*I(Fin);
Log_of_Ss = log(S(Fin)/S(Inicio));
lambda = -Log_of_Ss/QI
```

Paso 3: Estimación inicial de α .

Para la estimación del parámetro α repetimos el proceso anterior pero ahora considerando la ecuación de I' del sistema (5.6):

$$\begin{aligned} \frac{I'(t)}{I(t)} = \lambda S(t) - \alpha, \quad t \in [T_1, T_j] &\implies \int_{T_1}^{T_j} \frac{I'(t)}{I(t)} dt = \int_{T_1}^{T_j} (\lambda S(t) - \alpha) dt \\ \implies \log\left(\frac{I(T_j)}{I(T_1)}\right) &= \lambda \int_{T_1}^{T_j} S(t) dt - \alpha(T_j - T_1). \end{aligned} \quad (5.8)$$

Aplicamos de nuevo la fórmula de cuadratura compuesta del trapecio para aproximar la integral de S :

$$\int_{T_1}^{T_j} S(t)dt \simeq \frac{\Delta t}{2}(S(T_1) + 2S(T_2) + \dots + 2S(T_{j-1}) + S(T_j)) \equiv Q_S,$$

donde $\Delta t = \frac{T_i - T_1}{i-1} = 1$. Entonces, tenemos que

$$Q_S = \frac{1}{2}(S(T_1) + 2S(T_2) + \dots + 2S(T_{j-1}) + S(T_j)) = \sum_{i=1}^j S(T_i) - \frac{1}{2}S(T_1) - \frac{1}{2}S(T_j).$$

Paso 3: Estimación de α

```

QS = sum(S(Inicio:Fin))-1/2*S(Inicio)-1/2*S(Fin);
Log_of_Is = log(I(Fin)/I(Inicio));
alpha = (lambda * QS - Log_of_Is) / (T(Fin)-T(Inicio))

```

Las estimaciones obtenidas son $\lambda = 0,00014362$ y $\alpha = 0,0493$.

Paso 4: Método de ajuste de mínimos cuadrados

Implementamos el ajuste de mínimos cuadrados en Matlab en la función `SS_SIR`. En el ejemplo utilizaremos una modificación del método que hemos explicado: en este caso calcularemos la suma de los cuadrados de las diferencias entre los datos experimentales y los teóricos normalizada, es decir, dividiremos la suma de cuadrados entre el valor promedio de los datos experimentales. Así, el ajuste es independiente de la escala. La notación que utilizaremos se muestra en el Cuadro 5.1.

tiempo, T	datos, (S, I)	predicción, (SP, IP)	error, (SD, ID)
t_1	(S_1, I_1)	(SP_1, IP_1)	$(S_1 - SP_1, I_1 - IP_1)$
t_2	(S_2, I_2)	(SP_2, IP_2)	$(S_2 - SP_2, I_2 - IP_2)$
...
t_k	(S_k, I_k)	(SP_k, IP_k)	$(S_k - SP_k, I_k - IP_k)$

Cuadro 5.1: Datos, predicciones y desviaciones de los susceptibles

El error cometido para los susceptibles lo denotamos por SS_S y su expresión es:

$$SS_S(\lambda, \alpha, S_0, I_0) = \frac{(S_1 - SD_1)^2 + (S_2 - SD_2)^2 + \dots + (S_k - SD_k)^2}{(S_1 - \bar{S})^2 + (S_2 - \bar{S})^2 + \dots + (S_k - \bar{S})^2},$$

siendo \bar{S} el valor promedio de los datos experimentales S

$$\bar{S} = \frac{S_1 + S_2 + \dots + S_k}{k}.$$

De igual forma, el error cometido con los datos de los infectados, denotado por SS_I , es

$$SS_I(\lambda, \alpha, S_0, I_0) = \frac{(I_1 - ID_1)^2 + (I_2 - ID_2)^2 + \dots + (I_k - ID_k)^2}{(I_1 - \bar{I})^2 + (I_2 - \bar{I})^2 + \dots + (I_k - \bar{I})^2},$$

siendo \bar{I} el valor promedio de los datos experimentales I

$$\bar{I} = \frac{I_1 + I_2 + \dots + I_k}{k}.$$

Nuestro objetivo consiste en minimizar la función

$$SS(\lambda, \alpha, S_0, I_0) = SS_S(\lambda, \alpha, S_0, I_0) + SS_I(\lambda, \alpha, S_0, I_0).$$

Paso 4: Función de minimización de la suma de cuadrados

```
function SS = SS_SIR(param,T,S,I)
% param = [lambda,alpha,S1,I1]
% S e I constituyen el conjunto de datos simulados

% Solucion numerica correspondiente a los parametros param
[~,P] = ode45(@(t,Pob)ode_SIR(t,Pob,param(1),param(2)),T,
              [param(3),param(4)]);
% SP(i) e IP(i) predicciones en el tiempo T(i).
SP = P(:,1); IP = P(:,2);

% Suma de cuadrados de desviaciones (normalizada)
SM = mean(S); IM = mean(I);
SS_S = sum((S-SP).^2)/sum((S-SM).^2);
SS_I = sum((I-IP).^2)/sum((I-IM).^2);
%
SS = SS_S + SS_I;
end
```

Paso 5: Ajuste final.

Con las estimaciones que hemos calculado de los parámetros ($\lambda = 0,00014362$ y $\alpha = 0,0493$) y los valores iniciales de los datos experimentales utilizamos la función *fminsearch* de Matlab para determinar los valores de los parámetros óptimos:

$$\lambda = 0,00015498, \quad \alpha = 0,0645, \quad S_0 = 925,7863, \quad I_0 = 15,1426.$$

Podemos observar que están muy próximos a los valores que hemos usado para generar los datos, $\lambda = 0,00015$ y $\alpha = 0,07$.

Paso 5: Ajuste final

```
param0 = [lambda,alpha,S(Inicio),I(Inicio)]

% Solucion numerica del modelo SIR (primera estimacion)
[TP,P] = ode45(@(t,Pob)ode_SIR(t,Pob,lambda,alpha),T(Inicio:Fin),
              [S(Inicio),I(Inicio)]);
SP = P(:,1); IP = P(:,2);
```

```

% Suma de los cuadrados de las diferencias
SS = SS_SIR(param0,T(Inicio:Fin),S(Inicio:Fin),I(Inicio:Fin))

%% Minimizacion del error
option = optimset('Display','iter');
%
[Sbest,SS] = fminsearch(@(param)SS_SIR(param,T(Inicio:Fin),S(Inicio:Fin),
    I(Inicio:Fin)),param0,option)

% Parametros "optimos"
lambda = Sbest(1); alpha = Sbest(2); S_Ini = Sbest(3); I_Ini = Sbest(4)

% calculamos la prediccion con esos parametros "optimos"
[t,P] = ode45(@(t,Pob)ode_SIR(t,Pob,lambda,alpha),[T(Inicio),T(end)],
    [S_Ini,I_Ini]);
SP = P(:,1); IP = P(:,2);

```

Por último, calculamos la solución del modelo para los parámetros óptimos y los representamos junto a los datos generados, ver Figura 5.4.

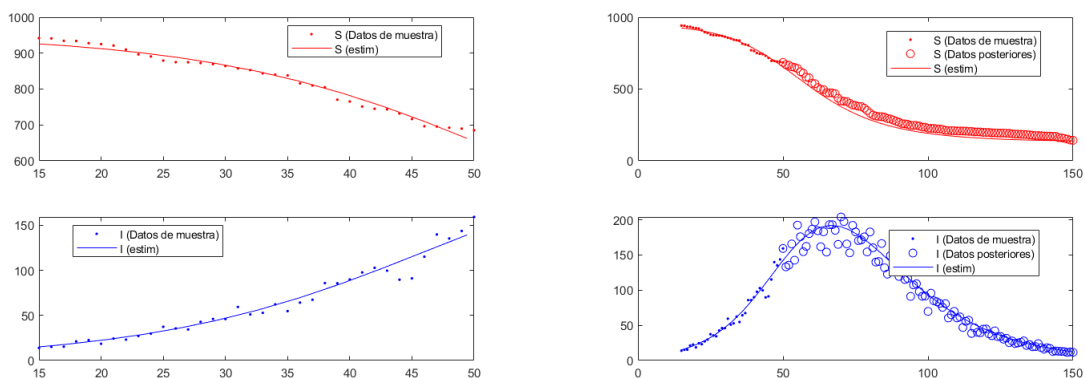


Figura 5.4: En la gráfica de la derecha puede verse el ajuste del modelo a los datos del intervalo $[15, 50]$. En la izquierda se representa el ajuste anterior junto a la predicción del modelo.

Como podemos ver, la predicción obtenida haciendo uso de la función de ajuste óptima es muy próxima a la distribución de los datos generados posteriores al día 50, es decir, la presunta evolución real de la enfermedad.

Podemos concluir que nuestro modelo tiene una capacidad de predicción razonable, por lo que, si nos encontráramos en una situación real, con los datos recogidos sobre la incidencia de la enfermedad podríamos prever con cierta fiabilidad su posible evolución en el tiempo y prepararnos para afrontar sus consecuencias, o incluso proponer medidas de prevención y control para frenar su desarrollo.

En la gráfica de la Figura 5.5 puede verse la predicción del modelo para cada una de las clases consideradas en el intervalo.

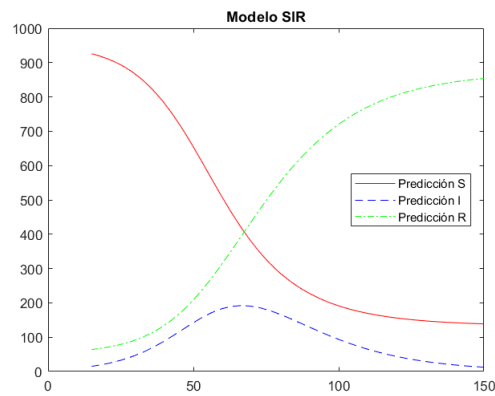


Figura 5.5: Predicciones del modelo usando los parámetros óptimos para cada una de las clases.

Bibliografía

- [1] F. Brauer and C. Castillo-Chavez. *Mathematical models in population biology and epidemiology*, volume 40. Springer, 2012.
- [2] S. Busenberg and K.L. Cooke. *Vertically transmitted diseases*, volume 23. Springer, Berlin, 1993.
- [3] J.L. Fresquet. Ronald Ross — Historia de la medicina. <https://www.historiadelamedicina.org/ross.html>. Fecha de consulta: 2021-07-03.
- [4] J. K. Hale. *Ordinary differential equations*. Dover Publications, New York, 2009.
- [5] P. Hartman. *Ordinary differential equations*. Society for Industrial and Applied Mathematics, 2002.
- [6] S. Ibáñez. Ecuaciones diferenciales II: Introducción a la teoría cualitativa de ecuaciones diferenciales. Publicado en formato PDF, Oviedo, 2020.
- [7] M.Y. Li. *An introduction to mathematical modeling of infectious diseases*, volume 2. Springer, 2018.
- [8] M. Martcheva. *An introduction to mathematical epidemiology*, volume 61. Springer, 2015.
- [9] G. McDonald. *The epidemiology and control of malaria*. Oxford University Press, London, 1957.
- [10] S. Smale M.W. Hirsch and R.L. Devaney. *Differential equations, dynamical systems and an introduction to chaos*. Elsevier Inc., 2013.
- [11] C. Neuhauser. *Matemáticas para ciencias*. Pearson Educación, Madrid, 2004.
- [12] J. Sotomayor. *Lições de equações diferenciais ordinárias*. Projeto Euclides, Brasil, 1979.
- [13] WHO. Malaria — World health organization. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/malaria>. Fecha de consulta: 2021-07-04.
- [14] E. A. Coddington y N. Levinson. *Theory of ordinary differential equations*. McGraw-Hill Education, New York, 1955.