

TRABAJO DE FIN DE GRADO
GRADO EN MATEMÁTICAS

Modelización y simulación en epidemiología

Por María González Arroyo

Dirigido por Benjamín Ivorra y Ángel Manuel Ramos



FACULTAD DE CIENCIAS MATEMÁTICAS
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Julio, 2017

Resumen

La epidemiología se encarga del estudio de la distribución y el control de los factores determinantes en enfermedades frecuentes en humanos. Antiguamente, el interés en epidemias ha sido una prioridad, ya que millones de personas morían por su culpa. Actualmente, el estudio de las enfermedades infecciosas sigue cobrando gran interés. En este estudio juegan un papel importante las Matemáticas, en particular el desarrollo de modelos matemáticos y la simulación. En este trabajo, nos proponemos realizar un estudio de la estabilidad de dos modelos matemáticos, el SIRS y el Be-CoDiS. En primer lugar, nuestro objetivo es estudiar los estados de equilibrio de ambos modelos, y determinar su número básico de reproducción. Por último, hacemos un estudio numérico para validar los resultados obtenidos sobre la estabilidad.

Abstract

Epidemiology is responsible for the study of the distribution and control of the determinants of frequent diseases in humans. In the past, interest in epidemics has been a priority, as millions of people died because of it. The study of infectious diseases continues to be of great interest. Mathematics plays an important role in this study, in particular the development of mathematical models and simulation. In this work, we propose a study of the stability of two mathematical models, SIRS and Be-CoDiS. First, our objective is to study the equilibrium states of both models, and determine their basic reproduction number. Finally, we do a numerical study to validate the results obtained on stability.

Introducción

La modelización y la simulación son herramientas de decisión muy importantes que pueden ser usadas en el control de enfermedades humanas y animales. Sin embargo, como cada enfermedad tiene sus propias características biológicas, los modelos de simulación necesitan ser adaptados a cada caso específico con el objetivo de sostener situaciones reales.

En este trabajo, basándonos en [1] y [2], nos centramos en el análisis de dos modelos matemáticos epidemiológicos, el SIRS y el Be-CoDiS. Con este propósito, en primer lugar analizamos los puntos de equilibrio de ambos modelos. Más precisamente, estimamos una expresión analítica del número básico de reproducción, denotado por R_0 , de acuerdo con los parámetros del modelo. El número básico de reproducción, es una cantidad umbral usada en epidemiología para determinar el comportamiento de una epidemia. Observaremos que si $R_0 > 1$, la epidemia se convierte en endemia, mientras que si $R_0 \leq 1$, la epidemia desaparece. Finalmente, validamos e ilustramos los resultados teóricos obtenidos.

El trabajo está organizado de la siguiente manera. En el Capítulo 1, introducimos algunos conceptos básicos en epidemiología para familiarizarnos con esta disciplina científica, y vemos algunas causas que siguen dando gran interés al estudio de la epidemias. En el Capítulo 2, introducimos la importancia de las matemáticas en la epidemiología y los tipos de modelos matemáticos que podemos encontrar. Por último, en el Capítulo 3 y en el Capítulo 4, hacemos un análisis detallado de los modelos SIRS y Be-CoDiS, respectivamente.

Índice general

Resumen	3
Abstract	3
Introducción	5
1. Introducción a la epidemiología	9
1.1. Conceptos básicos	9
1.2. Evolución histórica y motivación	10
2. Las Matemáticas en la epidemiología	11
2.1. Modelos matemáticos epidemiológicos	13
3. Modelo SIRS	15
3.1. Descripción	15
3.2. Formulación	15
3.3. Cálculo del número básico de reproducción	17
3.4. Estudio de los puntos de estabilidad del modelo	19
3.5. Estudio numérico	23
4. Modelo Be-CoDiS	29
4.1. Descripción	29
4.2. Formulación	30
4.3. Cálculo del número básico de reproducción	32
4.4. Estudio de los puntos de estabilidad del modelo	34
4.5. Estudio numérico	38
Bibliografía	41

Capítulo 1

Introducción a la epidemiología

La epidemiología es la disciplina científica que se encargan del estudio de la distribución y el control de los factores determinantes en enfermedades frecuentes en humanos. Entre sus funciones encontramos: describir la distribución de la enfermedad, identificar sus factores de riesgo para descubrir el motivo por el que alguien se contagia, construir y probar teorías y planificar, implementar y evaluar programas de detección, control y prevención.

1.1. Conceptos básicos

A continuación damos algunas definiciones básicas que serán necesarias para las siguientes secciones.

- Una *epidemia* es un aumento importante del número de personas afectadas por una enfermedad infecciosa en un territorio y momento determinado.
- Una *pandemia* es la afección de una enfermedad infecciosa en los seres humanos a lo largo de un área geográficamente extensa.
- Consideramos que una enfermedad es *endémica* si persiste todo el tiempo en una zona geográfica.
- La *prevalencia* es el número de casos de una enfermedad en una población en un periodo de tiempo dado.
- La *incidencia* es el número de casos de individuos infectados en una población por unidad de tiempo.
- La *inmunidad* es un conjunto de mecanismos de defensa de los seres vivos frente a un agente extraño o externo al organismo.
- Las *enfermedades infecciosas emergentes* son un tipo de enfermedades infecciosas que surgen en lugares y momentos específicos y se convierten, o amenazan con convertirse, en nuevas epidemias.
- Las *enfermedades reemergentes* se refieren al resurgimiento de enfermedades que ya habían sido aparentemente erradicadas o su incidencia fue disminuida.
- El *periodo de latencia o de exposición* es el tiempo que requiere el individuo infectado para pasar a ser un individuo infeccioso.

- El *periodo de incubación* es el tiempo que transcurre desde el momento en el que el individuo fue infectado hasta el momento en el que aparecen los primeros síntomas.
- El *periodo infeccioso* es el tiempo en el que el individuo infectado es capaz de transmitir la enfermedad. Este periodo comienza una vez que terminó el periodo de latencia.

1.2. Evolución histórica y motivación

Desde la antigüedad el ser humano se ha visto afectado por enfermedades, como la peste, que se extendían rápidamente y podían llegar a acabar con la vida de poblaciones completas. Los primeros escritos sobre las pestes se encuentran en la Biblia, donde relacionaban las epidemias con un efecto de la cólera divina. En aquellas épocas, la Biblia ya recogía varias prácticas sanitarias para prevenir el contagio, como el lavado de manos y alimentos y el aislamiento de los enfermos.

A mediados del siglo XX, los grandes avances médicos y la mejora de los programas de salud disminuyeron la mortalidad por enfermedades infecciosas en los países desarrollados. Las enfermedades crónicas, como el cáncer y las enfermedades cardiovasculares, pasaron a ser la principal causa de muerte, despertando un gran interés en los investigadores. A pesar de estas mejoras, las enfermedades infecciosas siguen acabando con la vida de millones de personas en los países en desarrollo.

Tras los grandes avances se creía que las enfermedades infecciosas pronto serían erradicadas pero, evidentemente, no ha sido así. Los microorganismos se adaptan y evolucionan y como consecuencia aparecen nuevas enfermedades (el SIDA o el ébola) y reemergen algunas que se consideraban controladas (el dengue o la fiebre amarilla), extendiéndose por nuevas regiones. Además, el genoma de algunos microorganismos a veces puede cambiar ligeramente y, como consecuencia, pueden adquirir resistencia a algunos medicamentos. Las invasiones animales o humanas de nuevos ecosistemas, el calentamiento global, la degradación del medio ambiente, el aumento de los viajes internacionales, . . . son otros factores que propician la aparición de nuevas enfermedades infecciosas.

Como consecuencia de las enfermedades emergentes y reemergentes y de los continuos cambios en el genoma de los agentes infecciosos, el estudio de las enfermedades infecciosas ha seguido cobrando interés.

Capítulo 2

Las Matemáticas en la epidemiología

Las Matemáticas han sido muy importantes para el desarrollo de la epidemiología. En particular, la modelización y la simulación se han convertido en una herramienta esencial en el estudio de la propagación y en el control de las enfermedades infecciosas. En 1760, Daniel Bernouilli fue uno de los primeros en formular un modelo matemático para la viruela, en el que demostraba la efectividad de la vacunación en gente sana. Sin embargo, no fue hasta el siglo XX cuando empezó a desarrollarse realmente la modelización determinística en epidemiología. En 1906, Hamer formuló un modelo discreto analizando la epidemia de sarampión. Su estudio fue bastante relevante debido a que fue el primero en considerar que la incidencia de una enfermedad está relacionada con las densidades de población susceptible y población infecciosa. En 1911, Ross desarrolló un modelo de ecuaciones diferenciales para la malaria, ya que estaba interesado en la incidencia y el control de esta enfermedad. También destacan Kermack y McKendrick, quienes en 1926 publicaron modelos epidémicos obteniendo como resultado que la densidad de personas susceptibles debe exceder un valor crítico para que la epidemia ocurra.

La epidemiología matemática creció de manera exponencial a mediados del siglo XX —la primera edición del libro de Bailey es una importante referencia—, así que una gran variedad de modelos han sido formulados, analizados matemáticamente y aplicados a enfermedades infecciosas.

Pero, ¿por qué es tan importante la modelización matemática en esta disciplina? La forma en que se transmiten las enfermedades de una población a otra es un proceso complejo, ya que depende de muchos factores: sociales, económicos, ambientales, . . . y por tanto resulta difícil comprender la dinámica de la propagación de una enfermedad sin la estructura de un modelo matemático. Entender sus características de transmisión en comunidades, regiones y países nos permite obtener una mejor aproximación para reducir la propagación de estas enfermedades.

Sin embargo, dentro de cada enfermedad hay numerosos factores que provocan que no podamos estudiarlas todas ellas del mismo modo. Algunos de estos factores son:

(1) Los **tipos de estado** por los que pasa un individuo no son los mismos para cada enfermedad. Los posibles estados que se suelen utilizar son los siguientes:

- M \rightarrow Individuos que adquieren temporalmente inmunidad a la enfermedad. Por ejemplo, algunos niños adquieren ese tipo de inmunidad ya que durante el embarazo la madre ha sido infectada y algunos anticuerpos IgG (inmunoglobulina G) son transmitidos al feto a través de la placenta. Al perder la inmunidad temporal, pasan a formar parte del estado S.
- S \rightarrow *Susceptible*. Individuos sanos y susceptibles de ser infectados.
- E \rightarrow *Infectado*. Individuos infectados en su fase latente, es decir, individuos infectados que no pueden contagiar a los demás.
- I \rightarrow *Infeccioso*. Individuos infectados y que, además, pueden contagiar a otros.
- R \rightarrow *Recuperado*. Individuos que han sobrevivido a la enfermedad y adquieren inmunidad permanente.

(2) El **modo de transmisión** también varía. Algunas se transmiten de persona a persona o animales de la misma especie, como el SIDA. Otras, a través del medio ambiente, como el cólera; y otras, mediante el uso de vectores o agentes, normalmente insectos, que son infectados por humanos e infectan a otros humanos, como la malaria con los mosquitos.

(3) Los **agentes infecciosos** por los que se transfiere la enfermedad difieren en cada enfermedad. Esto toma especial importancia debido a que los agentes infecciosos condicionan los diversos estados por los que pasan los afectados por una enfermedad.

Algunos de los propósitos de los modelos matemáticos epidemiológicos son:

- El proceso de formulación del modelo aclara hipótesis, variables y parámetros.
- Los modelos permiten la exploración de los efectos de las distintas hipótesis.
- Los modelos son herramientas experimentales para probar teorías y conjeturas.
- Los modelos pueden ser usados para evaluar teóricamente, comparar y optimizar los programas de control.
- Los modelos pueden ser usados para estimar parámetros clave en el ajuste de los datos.
- Los modelos pueden ser usados para comparar enfermedades de diferentes tipos o de diferentes temporadas o sobre diferentes poblaciones.

- Los modelos pueden sugerir datos críticos que necesitan ser recogidos.
- Los modelos pueden contribuir al diseño y análisis de estudios epidemiológicos.
- Los modelos pueden ser usados para identificar tendencias, hacer predicciones generales, o estimar la incertidumbre de estas predicciones.

A pesar de que los modelos epidemiológicos son beneficiosos, también tienen algunas limitaciones:

- Un modelo epidemiológico es una simplificación extrema de la realidad, no es la realidad.
- Los modelos determinísticos son modelos matemáticos donde las mismas entradas producirán invariablemente las mismas salidas, no contemplándose la existencia del azar ni el principio de incertidumbre. Están estrechamente relacionados con la creación de entornos simulados para el estudio de situaciones hipotéticas. Así, estos modelos no reflejan la incertidumbre de la propagación de la enfermedad.
- Un modelo es estocástico cuando al menos una variable del mismo es tomada como un dato al azar y las relaciones entre variables se toman por medio de funciones probabilísticas. Por tanto, estos modelos incorporan oportunidad, pero normalmente son costosos computacionalmente y más difíciles de analizar que los correspondientes modelos determinísticos.

2.1. Modelos matemáticos epidemiológicos

Dentro de los modelos matemáticos más usados existen varias diferencias que permiten clasificarlos en tres tipos:

- (1) **Compartimentales:** suelen ser modelos determinísticos en los que se considera a los individuos pertenecientes a un compartimento del modelo como un conjunto, en lugar de ser considerados de manera individual. Cada compartimento viene dado por el estado en el que se encuentran los individuos. Los modelos compartimentales pueden ser estudiados en poblaciones grandes y facilita el estudio analítico de la epidemia. El nombre de estos modelos se basa en los patrones de flujo entre los distintos estados por los que pasan los individuos, por ejemplo, SIR, SIS, SIRS, MSEIR (ver figura 2.1), SEIR, ...

Los modelos epidemiológicos más simples centrados en estados son:

- SIS: la recuperación no proporciona inmunidad. Los individuos pasan de ser susceptibles a infecciosos, y de nuevo susceptibles.
- SIR: los individuos se recuperan con inmunidad permanente.

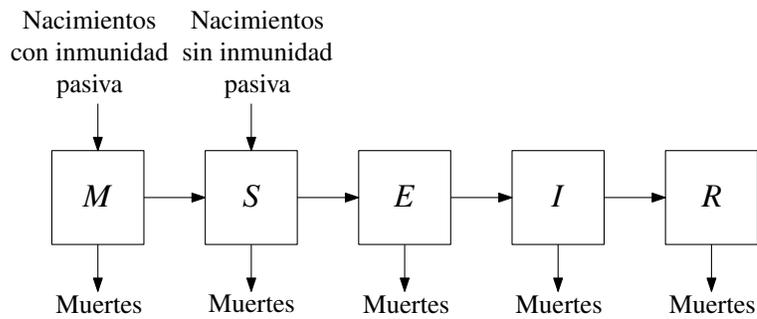


FIGURA 2.1. Diagrama de transferencia general del modelo MSEIR con dinámicas vitales.

- SIRS: los individuos se recuperan con inmunidad temporal, de manera que vuelven a ser susceptibles.
- SI: los individuos no se recuperan.

Estos modelos se usan para la modelización de enfermedades infecciosas que se propagan por contacto directo entre personas. Los modelos tipo SIR son más apropiados para enfermedades víricas (sarampión, viruela, ...), mientras que los tipo SIS son más apropiados para enfermedades bacterianas (meningitis, enfermedades de transmisión sexual, ...).

Aunque estos modelos son simples y sus análisis matemáticos son elementales, proporcionan notación, conceptos, intuición y fundamentación para considerar modelos más refinados.

- (2) **Centrados en individuos:** suelen ser modelos estocásticos en los que se estudia el comportamiento de cada individuo. Se pueden utilizar en poblaciones de cualquier tamaño y suelen ser estudiados mediante simulaciones numéricas.
- (3) **Híbridos:** son aquellos que combinan una parte determinística con otra parte estocástica.

Modelo SIRS

3.1. Descripción

En este modelo los compartimentos en los que se divide la población son:

- $S \rightarrow$ *Susceptible*. Individuos sanos y susceptibles de ser infectados.
- $I \rightarrow$ *Infeccioso*. Individuos infectados y que, además, pueden contagiar a otros.
- $R \rightarrow$ *Recuperado*. Individuos que han sobrevivido a la enfermedad y adquieren inmunidad permanente.

Como hemos dicho anteriormente, los individuos una vez recuperados volverán a ser susceptibles.

Por simplicidad, vamos a considerar que el tamaño la población permanece constante e igual a $N \in \mathbb{N}$, es decir, se consideran las mismas tasas de nacimientos y muertes durante el periodo de propagación de la enfermedad. Además suponemos que la población está homogéneamente mezclada, esto es, las personas infecciosas están en contacto con las no infectadas. El proceso de propagación de la enfermedad está regido por la llamada *ley de acción de masas*, la cual dice que la tasa a la que una enfermedad se propaga es proporcional al número de individuos susceptibles por el número de infecciosos. Finalmente, por simplicidad en la notación, denotaremos por S , I , R a la proporción de individuos en cada estado, en lugar del número total de personas.

3.2. Formulación

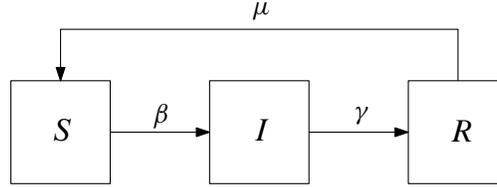
Bajo las suposiciones anteriores, la evolución de la epidemia viene dada por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$(3.1) \quad \left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t) + \mu R(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \gamma I(t) - \mu R(t), \end{array} \right.$$

con $S(t) + I(t) + R(t) = 1$ y donde,

- $\beta > 0$ es la tasa de contacto efectivo de la enfermedad,
- μ es la tasa de pérdida de inmunidad en individuos recuperados,
- γ es la tasa de transición de una persona del estado I al R .

En la figura siguiente podemos ver el diagrama de este modelo SIRS:



Teorema 3.2. *El conjunto*

$$\Omega = \{(S, I, R) \in [0, +\infty)^3 : S + I + R = 1\}$$

es positivamente invariante para el sistema (3.1), esto es, $(S(t), I(t), R(t)) \in \Omega$ para todo $t > 0$, supuesto que $(S(0), I(0), R(0)) \in \Omega$.

Demostración. En primer lugar, observamos que el sistema (3.1) es positivo, es decir, si $(S(0), I(0), R(0)) \in [0, \infty)^3$, entonces

$$(S(t), I(t), R(t)) \in [0, \infty)^3$$

para todo $t > 0$. De hecho, si $(S(t), I(t), R(t)) \in [0, \infty)^3$ y $S(t) = 0$, entonces $\frac{dS(t)}{dt} \geq 0$, lo cual garantiza que S no puede ser negativo. Esto también es cierto para los demás estados. De acuerdo con [3, página 1996], esta es una condición necesaria y suficiente para asegurar la positividad del sistema. Adicionalmente, dado que $\frac{dS}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dR}{dt} = 0$, tenemos que

$$S(t) + I(t) + R(t) = S(0) + I(0) + R(0) = 1$$

cualquiera que sea $t > 0$. Por lo tanto, deducimos que Ω es positivamente invariante para (3.1). \square

Parámetros	Rango de valores
β	[0.0494,0.2671]
γ	[0.2000,0.5000]
μ	[0.2000,1.000]

TABLA 3.3. Rango de valores de los parámetros del modelo SIRS usado en la sección 3.5.

3.3. Cálculo del número básico de reproducción

Para el estudio de las propiedades de estabilidad del sistema (3.1), usamos el número básico de reproducción.

Desde un punto de vista biológico, el número básico de reproducción, denotado por R_0 , es el número medio de infecciones secundarias producidas por una persona infectada durante su periodo infeccioso (el paciente cero), al ser introducida en una población no infectada (completamente susceptible). Es decir, cuántos individuos va a infectar directamente el paciente cero.

Desde un punto de vista matemático, el valor R_0 asociado a un modelo epidemiológico centrado en estados, similar al sistema (3.1), puede ser calculado usando el llamado método *Next Generation Matrix* [4].

En este método, consideramos un modelo compartimental general para la transmisión de enfermedades infecciosas definido por

$$(3.4) \quad \begin{cases} \dot{X} = \mathcal{F}(X, Y) - \mathcal{V}(X, Y) \\ \dot{Y} = g(X, Y), \end{cases}$$

donde $X = (x_1, \dots, x_n)^t \in \mathbb{R}^n$ e $Y = (y_1, \dots, y_m)^t \in \mathbb{R}^m$ representan la población en los estados infectados y no infectados, respectivamente; $\mathcal{F} = (\mathcal{F}_1, \dots, \mathcal{F}_n)^t$ representa el vector de la tasa de nuevas infecciones; $\mathcal{V} = (\mathcal{V}_1, \dots, \mathcal{V}_n)^t$ representa el vector de los términos de transición desde los estados infectados; y $g = (g_1, \dots, g_n)^t$ representa el vector de los términos de transición desde los estados no infectados.

Siguiendo [4], suponemos que: $\mathcal{F}(0, Y) = \mathcal{V}(0, Y) = 0$; $\mathcal{F}_i(X, Y) \geq 0$ para todo $i \in \{1, \dots, n\}$ si X, Y satisfacen que $x_i \geq 0$ y $y_i \geq 0$ para cualquier par $(i, j) \in \{1, \dots, n\} \times \{1, \dots, m\}$; $\mathcal{V}_i(X, Y) \leq 0$, para todo $i \in \{1, \dots, n\}$, si el vector X cumple que $x_i = 0$; $\sum_{i=1}^n \mathcal{V}_i(X, Y) \geq 0$ para todo X, Y tal que $x_i \geq 0$ e $y_j \geq 0$, cualquiera que sea $(i, j) \in \{1, \dots, n\} \times \{1, \dots, m\}$; y que el sistema (3.4) admite un único punto de equilibrio libre de enfermedad, es decir, un punto $P_f = (X_f, Y_f)$, con $X_f = 0$ y las componentes de Y_f no negativas, y con al menos una de ellas distintas de cero y $X_f = 0$.

Sea $F = \left(\frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(P_f)\right)_{i,j=1}^n$ y $V = \left(\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(P_f)\right)_{i,j=1}^n$. Si F y V^{-1} son matrices no negativas, el número básico de reproducción viene dado por $R_0 = \rho(FV^{-1})$, es decir, el radio espectral de la matriz FV^{-1} [4, página 33].

Teniendo en cuenta este resultado, podemos introducir la siguiente formulación matricial del sistema (3.1). Sea $P = (X, Y)^t$ con $X = I$ e $Y = (S, R)^t$. El sistema (3.1) puede ser escrito como (3.4), donde

$$\mathcal{F}(X, Y) = \tilde{\mathcal{F}}(S)X, \quad \mathcal{V}(X, Y) = \tilde{\mathcal{V}}X, \quad g(X, Y) = \tilde{g}(s)P,$$

siendo

$$\tilde{\mathcal{F}}(S) = \beta S, \quad \tilde{\mathcal{V}} = \gamma, \quad \tilde{g}(S) = \begin{pmatrix} -\beta S & 0 & \mu \\ \gamma & 0 & -\mu \end{pmatrix}.$$

Entonces, podemos enunciar el siguiente teorema.

Teorema 3.5. *El número de reproducción básica del sistema (3.1) (o equivalentemente del sistema (3.4)) viene dado por*

$$R_0 = \frac{\beta}{\gamma}.$$

Demostración. Se basa en el método *Next Generation Matrix* descrito anteriormente. Para ello, en primer lugar tenemos que encontrar el punto de equilibrio libre de enfermedad de (3.4), igualando \dot{X} y \dot{Y} a 0:

$$\begin{cases} \dot{X} = \tilde{\mathcal{F}}(S)X - \tilde{\mathcal{V}}X = (\tilde{\mathcal{F}}(S) - \tilde{\mathcal{V}})X = 0 \\ \dot{Y} = \tilde{g}(S)P = 0 \end{cases}$$

Sustituyendo y operando con las matrices definidas anteriormente, obtenemos:

$$\begin{cases} (\beta S - \gamma)I = 0 \\ -\beta SI + R\mu = 0 \\ \gamma I - R\mu = 0 \end{cases}$$

De la primera ecuación se deduce que o bien $I = 0$, o bien $S = \frac{\gamma}{\beta}$. De la segunda ecuación tenemos que $\mu R = \beta SI$, pero como estamos considerando $R = 1 - S - I$, llegamos a $\mu(1 - S - I) = \beta SI$. Por lo tanto,

$$(3.6) \quad (\beta S + \mu)I = \mu(1 - S).$$

Así, $I = \frac{\mu(1-S)}{\beta S + \mu}$. De la tercera ecuación vemos que $\mu R = \gamma I$, luego

$$(3.7) \quad R = \frac{\gamma I}{\mu}.$$

Sustituyendo $I = 0$ en (3.6) y en (3.7) obtenemos el punto

$$S = 1, \quad I = 0, \quad R = 0,$$

que será el punto de equilibrio libre de enfermedad. Por otro lado, sustituyendo $S = \frac{\gamma}{\beta}$ en (3.6) y (3.7) obtenemos el punto

$$S = \frac{\gamma}{\beta}, \quad I = \frac{\mu(1 - \frac{\gamma}{\beta})}{\gamma + \mu}, \quad R = \frac{\gamma(1 - \frac{\gamma}{\beta})}{\gamma + \mu},$$

que llamaremos equilibrio endémico. Por tanto, nuestro punto de equilibrio deseado para la obtención de R_0 es $P_f = (0, 1, 0)$. Finalmente, sabemos que el valor

$R_0 = \rho(FV^{-1})$ donde, siguiendo lo explicado anteriormente, $F = \beta$ y $V = \gamma$. Llegamos entonces a que el número básico de reproducción viene dado por

$$R_0 = \rho(\beta\gamma^{-1}) = \frac{\beta}{\gamma}.$$

□

3.4. Estudio de los puntos de estabilidad del modelo

En primer lugar, recordamos el concepto de estabilidad introducido por Lyapunov. Consideremos un sistema autónomo no lineal dado por:

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

donde $x(t) \in D \subseteq \mathbb{R}^n$ siendo D un conjunto abierto que contiene al origen y $f : D \rightarrow \mathbb{R}^n$ una función continua. Sin pérdida de generalidad, se puede asumir que el origen es un punto de equilibrio. Entonces:

Definición 3.8. Se dice que el origen es **estable** en el sentido de Lyapunov si para todo $\varepsilon > 0$, existe un $\delta = \delta(\varepsilon) > 0$ tal que si $\|x(0)\| < \delta$, entonces $\|x(t)\| < \varepsilon$ para cualquier $t > 0$. Es decir, las soluciones que empiezan «suficientemente cerca» de un punto de equilibrio (a una distancia δ de ellos), permanecen «suficientemente cerca» para siempre (como mucho a una distancia ε la una de la otra).

Definición 3.9. Se dice que el origen es **asintóticamente estable** en el sentido de Lyapunov si es estable en el sentido de Lyapunov y además existe un $\delta > 0$ tal que si $\|x(0)\| < \delta$, entonces $\lim_{t \rightarrow \infty} x(t) = 0$. Es decir, las soluciones que empiezan «suficientemente cerca», no sólo permanecen cercanas sino que eventualmente acaban convergiendo al mismo equilibrio.

Definición 3.10. Se dice que el origen es **inestable** si no es estable. Es decir, las soluciones que empiezan cerca del punto de equilibrio se alejan de él a lo largo del tiempo.

A partir del número R_0 calculado anteriormente, podemos establecer el siguiente resultado de estabilidad del modelo:

Teorema 3.11. *El sistema (3.4) (o equivalentemente el sistema (3.6)) tiene dos estados de equilibrio en el conjunto Ω definido en la sección 3.1.*

(1) *Un estado de equilibrio libre de enfermedad $P_f = (X_f, Y_f) \in \Omega$, con*

$$X_f = 0, \quad Y_f = (1, 0),$$

el cual es globalmente asintóticamente estable si $R_0 \leq 1$ e inestable en caso de que $R_0 > 1$.

(2) Un estado de equilibrio endémico $P_e = (X_e, Y_e) \in \Omega$, con

$$X_e = I_e, \quad Y_e = (S_e, R_e),$$

dado por

$$S_e = \frac{1}{R_0}, \quad I_e = \mu\phi \quad \text{y} \quad R_e = \gamma\phi, \quad \text{siendo} \quad \phi = \frac{1}{\gamma + \mu} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right).$$

el cual es localmente asintóticamente estable si $R_0 > 1$ y no admisible si $R_0 \leq 1$

Antes de demostrar el Teorema 3.11, hacemos referencia a dos resultados conocidos que emplearemos, debidos a Lyapunov [5, página 5] y a P. Lasalle [6, teorema 2], respectivamente. Consideramos la ecuación diferencial

$$(3.12) \quad \dot{x} = f(x, t)$$

tal que el origen es un estado de equilibrio.

Teorema (de Lyapunov) 3.13. *Si existe una función $V \in C^1(U : \mathbb{R})$ con $U \subset \mathbb{R}$ y tal que:*

- (1) *La función V es definida positiva en el origen, es decir, $V(x) > 0$ para todo $x \in U \setminus \{0\}$ y $V(0) = 0$,*
- (2) *$\dot{V}(x) \leq 0$ para todo $x \in U$.*

Entonces, el origen es un punto de equilibrio estable en el sentido de Lyapunov para el sistema (3.12). Además, si la función $x \mapsto \dot{V}(x)$ es definida negativa, es decir, $\dot{V}(x) < 0$ para cualquier $x \in U \setminus \{0\}$ y $\dot{V}(0) = 0$, entonces el origen es un punto asintóticamente estable para (3.12).

Principio de invarianza de Lasalle 3.14. *Supongamos que Ω es positivamente invariante para el sistema (3.12). Sea $V \in C^1(\Omega : \mathbb{R})$ tal que $V(x) \leq a$ en Ω para algún $a \in \mathbb{R}$ y $\dot{V}(x) \leq 0$ en Ω . Sea Γ el conjunto de puntos dentro de Ω donde $\dot{V}(x) = 0$, y sea Γ_0 el mayor conjunto invariante en Γ . Entonces, toda solución acotada que parte de Ω tiende a Γ_0 cuando el tiempo va a infinito.*

Teorema 3.15. ([7, página 25]) *Consideramos el sistema lineal*

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

donde A es una matriz de orden 2×2 . Sea $\delta = \det A$ y $\tau = \text{traza } A$.

- (1) *Si $\delta > 0$, el sistema tiene un punto silla en el origen.*

- (2) Si $\delta < 0$ y $\tau^2 - 4\delta \geq 0$, el sistema tiene un nodo en el origen, el cual es estable si $\tau < 0$ e inestable si $\tau > 0$.
- (3) Si $\delta > 0$, $\tau^2 - 4\delta > 0$ y $\tau \neq 0$, el sistema tiene un foco en el origen, el cual es estable si $\tau < 0$ e inestable si $\tau > 0$.
- (4) Si $\delta > 0$ y $\tau = 0$, el sistema tiene un centro en el origen.

Con estos resultados, ya podemos demostrar el teorema 3.11.

Demostración del Teorema 3.11. En primer lugar, determinamos los estados de equilibrio del sistema (3.4), tal y como hicimos en la sección anterior resolviendo $(\tilde{\mathcal{F}}(S) - \tilde{\mathcal{V}})X = 0$ y $\tilde{g}(S)P = 0$, y obtenemos que P_f y P_e , definidos en el enunciado del teorema, son los únicos puntos de equilibrio en Ω .

Suponemos $R_0 \leq 1$:

Usaremos el método desarrollado en [8] para determinar una función de Lyapunov para el equilibrio libre de enfermedad. Con este objetivo podemos escribir la primera línea del sistema (3.4) como

$$\dot{X} = (F - V)X - f(X, Y),$$

donde $f(X, Y) = (F - V)X - \mathcal{F}(s)X + \mathcal{V}X = (F - \mathcal{F}(S))X$, siendo $F = \beta$ y $V = \gamma$, como explicamos en la sección 3.3.

Observamos que el autovalor R_0 de la matriz FV^{-1} es también autovalor de $V^{-1}F$. Entonces, definimos $w = \frac{\beta}{\gamma}$, que denota el autovector de la izquierda de la matriz $V^{-1}F$ (que es igual que FV^{-1}) asociado a R_0 .

Sea $L_f : \mathbb{R} \times \mathbb{R}^2 \mapsto \mathbb{R}$ dada por $L_f = wV^{-1}X = \frac{\beta}{\gamma} \frac{1}{\gamma} I = \frac{\beta}{\gamma^2} I$. Observamos que L_f es no negativa en $[0, 1]^3$, $L_f(P_f) = 0$ y

$$\dot{L}_f = wV^{-1}\dot{X} = wV^{-1}((F - V)X - f(X, Y)) = (R_0 - 1)wX - wV^{-1}f(X, Y).$$

Como $R_0 \leq 1$, $f(X, Y)$ y las coordenadas de wV^{-1} son no negativas para todo $(X, Y) \in \Omega$ y V^{-1} , $\dot{L}_f(X, Y) \leq 0$ para cualquier punto $(X, Y) \in \Omega$. Por tanto, L_f es una función de Lyapunov del sistema (3.4) en el estado de equilibrio P_f , y entonces P_f es globalmente estable en Ω ya que se satisfacen las hipótesis del Teorema 3.13 en Ω .

Para ver que P_f es globalmente asintóticamente estable usamos el Principio de Lasalle.

Sea $\Gamma_f = \{(X, Y) \in \Omega / \dot{L}_f(X, Y) = 0\}$. Vemos que $\dot{L}_f(X, Y) = 0$ si y solo si

$$(R_0 - 1)wX = 0$$

y además,

$$wV^{-1}f(X, Y) = \frac{\beta}{\gamma} \frac{1}{\gamma} (\beta - \beta S)I = 0.$$

Esto implica que $S = 1$ ó $I = 0$. Así, $\Gamma_f = \{(0, 1, 0)\} \cup \{(X, Y) \in \Omega / I = 0\}$.

Sea $\Gamma_{f,0}$ el mayor conjunto invariante del sistema (3.1) en Γ_f .

En el conjunto $\{(X, Y) \in \Omega / I = 0\}$, el sistema (3.1) queda reducido a

$$(3.16) \quad \begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = \mu R(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = -\mu R(t). \end{cases}$$

Si $0 < R(t) \leq 1$,

$$\frac{dS(t)}{dt} = \mu R(t) = \mu(1 - S(t))$$

y la solución del sistema viene dada por $S(t) = S(0)e^{-\mu t} + 1 > 1$, lo cual es absurdo ya que $0 < S(t) \leq 1$. Luego, $\Gamma_{f,0} = \{P_f\} = (0, 1, 0)$.

Debido al principio de Lasalle, concluimos que P_f es un equilibrio globalmente asintóticamente estable en Ω .

Centrándonos en el punto de equilibrio endémico P_e , si $R_0 \leq 1$ entonces P_e no es admisible en Ω .

Suponemos ahora que $R_0 > 1$:

El sistema (3.4) cumple las hipótesis del teorema 2 de [4]. Por lo tanto, P_f es un punto de equilibrio inestable si $R_0 > 1$.

Ahora nos centramos en estudiar la estabilidad del punto de equilibrio P_e . No hemos podido usar el método seguido en caso de que $R_0 \leq 1$ ya que no obteníamos una función de Lyapunov válida. Así que para demostrarlo hemos hecho uso del teorema 3.15.

Como $R(t) = 1 - S(t) - I(t)$, podemos eliminar la tercera ecuación del sistema (3.1) y reescribirlo de la forma:

$$(3.17) \quad \begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta I(t)S(t) + \mu(1 - S(t) - I(t)), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta I(t)S(t) - \gamma I(t). \end{cases}$$

En este caso la versión linealizada del sistema en el punto $P_e^r = (S_e, I_e)$ puede escribirse como

$$(3.18) \quad \dot{Z} = J(P_e^r)Z,$$

siendo $Z = (\hat{S}, \hat{I})^t$, con $\hat{S} = S - S_e$, $\hat{I} = I - I_e$ y $J(P_e^r)$ la matriz jacobiana del sistema (3.17) evaluada en el punto P_e^r .

$$J(P_e^r) = \begin{pmatrix} -\beta I_e - \mu & -\beta S_e - \mu \\ \beta I_e & \beta S_e - \gamma \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{-\beta\mu(1 - \frac{1}{R_0})}{\gamma + \mu} - \mu & -\gamma - \mu \\ \frac{\beta\mu(1 - \frac{1}{R_0})}{\gamma + \mu} & 0 \end{pmatrix}.$$

A continuación, vemos cómo son $\delta = \det J(P_e^r)$ y $\tau = \text{traza } J(P_e^r)$.

Por un lado, tenemos que

$$\tau = -\left(\frac{\beta\mu(1 - \frac{1}{R_0})}{\gamma + \mu} + \mu\right) < 0,$$

ya que al estar en el caso de $R_0 > 1$, tenemos que $0 < 1 - \frac{1}{R_0} < 1$ y además, β , γ , μ son positivos.

Por otro lado, es obvio que

$$\delta = -(-\gamma - \mu) \left(\frac{\beta\mu(1 - \frac{1}{R_0})}{\gamma + \mu}\right) > 0.$$

De acuerdo con el Teorema 3.15, tenemos que P_e^r es un punto de equilibrio (nodo o foco) localmente asintóticamente estable.

En particular, observamos que si

$$\tau^2 - 4\delta = \left(\frac{\beta\mu(1 - \frac{1}{R_0})}{\gamma + \mu} + \mu\right)^2 - 4\beta\mu\left(1 - \frac{1}{R_0}\right) < 0,$$

o lo que, después de algunos cálculos, equivale a $\frac{\beta + \mu}{\sqrt{\beta - \mu}} < 2\frac{\gamma + \mu}{\sqrt{\mu}}$, P_e^r sería un foco. En caso contrario, diremos que P_e^r es un nodo. Por la linealidad del sistema (3.18), deducimos que el punto de equilibrio endémico P_e es localmente asintóticamente estable.

□

3.5. Estudio numérico

En esta sección realizamos un análisis numérico del modelo SIRS para comprobar que se verifica lo establecido en el estudio analítico realizado en la sección anterior. Para ello, hemos simulado la evolución de la enfermedad según unos datos iniciales y unos parámetros obtenidos de la Tabla 3.3. Hemos considerado por una parte una enfermedad en la que $R_0 < 1$ y por otra, una en la que $R_0 > 1$.

- La *enfermedad A* tiene una tasa de contacto $\beta = 0,05$, una tasa de recuperación $\gamma = 0,16$ y una tasa de pérdida de inmunidad en los individuos recuperado $\mu = 0,2$. Luego $R_0 = \beta/\gamma = 0,05/0,16 = 0,3125 < 1$.
- La *enfermedad B* solo difiere en la tasa de contacto $\beta = 0,26$. Se mantienen $\gamma = 0,16$ y $\mu = 0,2$. Por lo tanto, $R_0 = 0,26/0,16 = 1,625 > 1$.

En el estudio que hemos hecho analizaremos las enfermedades durante un periodo de 70 días, ya que con este tiempo es suficiente para que tiendan a un equilibrio. En primer lugar, representamos el diagrama de fases de la proporción de individuos susceptibles frente a la de infecciosos.

En la *enfermedad A*, si observamos la Figura 3.19, la proporción de individuos infecciosos disminuye, mientras que la de susceptibles aumenta. Todas las trayectorias se aproximan al punto $(1, 0)$ que se corresponde con el punto de equilibrio libre de enfermedad $P_f = (I, S, R) = (0, 1, 0)$, y además se trata de un punto globalmente asintóticamente estable.

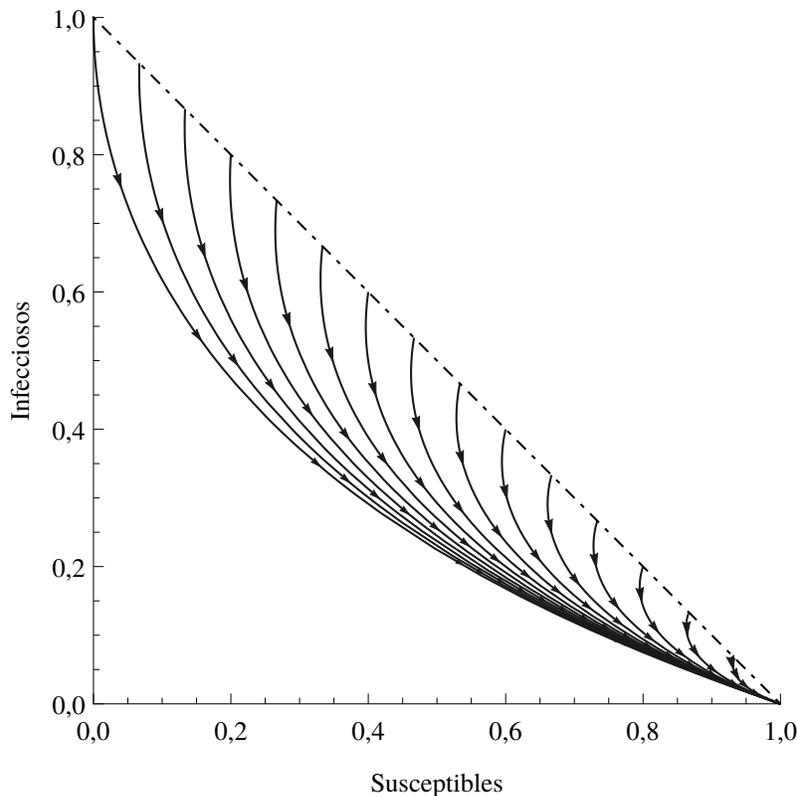


FIGURA 3.19. Diagrama de fases de la enfermedad A

En la *enfermedad B*, podemos ver en la Figura 3.20 que si el número de infecciosos es muy alto y el de susceptibles muy pequeño, los primeros empiezan a disminuir rápidamente y los segundos crecen. A medida que el dato inicial de

infecciosos disminuye y el de susceptibles aumenta, el diagrama nos muestra cómo la velocidad a la que disminuye la cantidad de infecciosos es cada vez más baja, y el número de susceptibles sufre un ligero descenso para luego volver a crecer. Por último, apreciamos que cuando la proporción inicial de personas susceptibles supera el 0,8 y la de infecciosos está por debajo de 0,2, estos aumentan rápidamente y los susceptibles disminuyen. Las soluciones tienden al punto de equilibrio endémico $P_e = (I_e, S_e, R_e) = (0,2137, 0,61540, 1709)$, pero en este caso es un punto localmente asintóticamente estable.

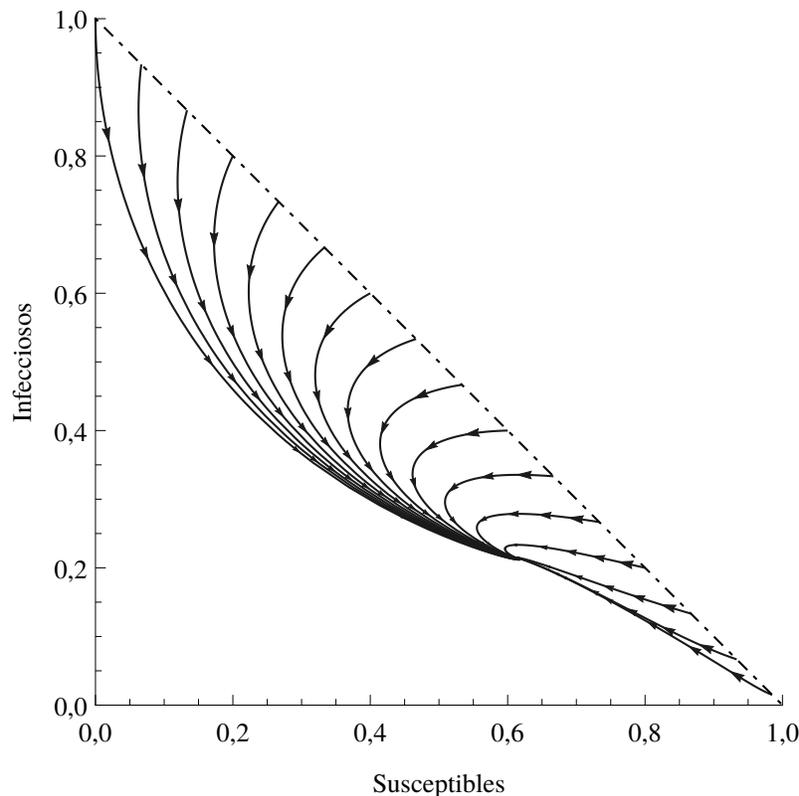


FIGURA 3.20. Diagrama de fases de la enfermedad B

A continuación, observamos cómo evoluciona la epidemia con el paso del tiempo. En ambas enfermedades partimos de una población susceptible en la que el 20% de la población es infecciosa y no hay población recuperada, es decir $S(0) = 0,8$, $I(0) = 0,2$ y $R(0) = 0$.

En la *enfermedad A* la proporción de individuos infecciosos disminuye desde un primer momento tendiendo a su desaparición, y la de recuperados también se van acercando a 0, mientras que la de susceptibles crece hasta llegar a 1. Como era de esperar al estar en el caso $R_0 < 1$, no se produce endemia y la enfermedad acaba desapareciendo, tendiendo cada estado al punto de equilibrio P_f .

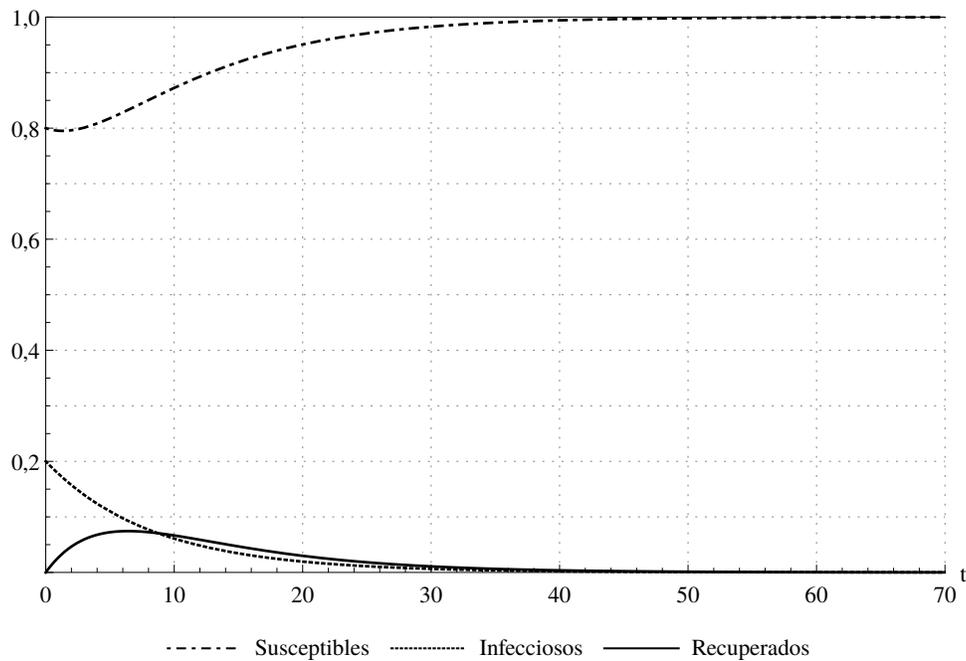


FIGURA 3.21. Evolución de la proporción de individuos en cada estado considerando la enfermedad A

En la *enfermedad B* el número de infecciosos y de recuperados crece ligeramente, mientras que el de los susceptibles disminuye. Como $R_0 > 1$, la enfermedad no desaparece, es decir se produce la endemia. Las tres cantidades se van estabilizando con el paso del tiempo al equilibrio endémico P_e .

Por lo tanto, hemos comprobado que el estudio numérico hecho mediante simulaciones coincide con el estudio analítico realizado en la Sección 3.4.

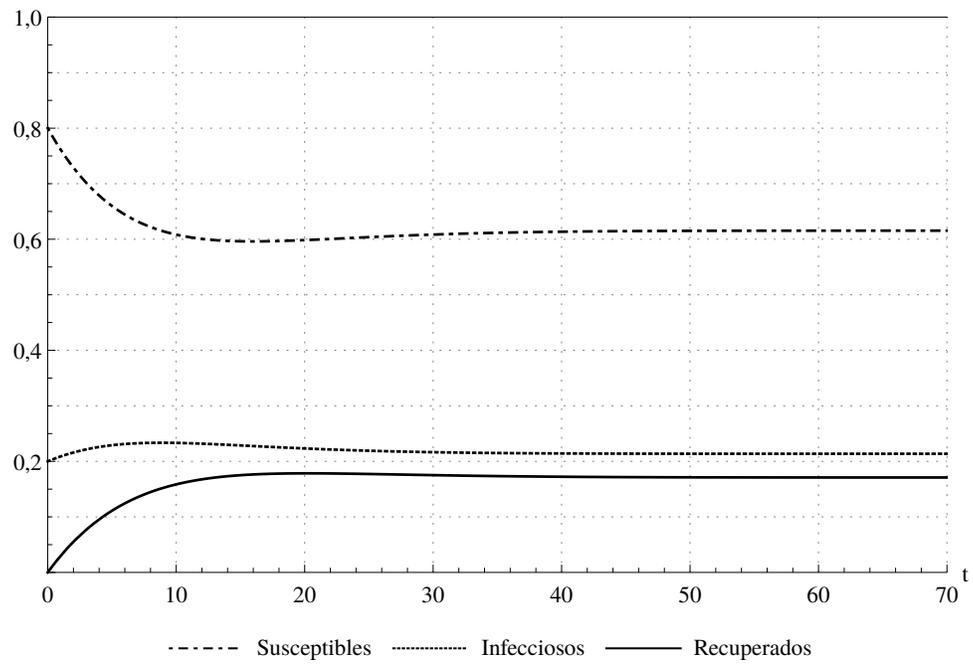


FIGURA 3.22. Evolución de la proporción de individuos en cada estado considerando la enfermedad B

Capítulo 4

Modelo Be-CoDiS

El modelo Be-CoDiS (Between Countries Disease Spread) es usado para estudiar la propagación de enfermedades humanas dentro de un país, y entre varios países durante un periodo de tiempo.

Este modelo es una adaptación del llamado Be-FAST (Between Farm Animal Spatial Transmission), el cual simula la propagación de enfermedades de animales dentro de una granja, y entre varias. El modelo Be-CoDiS se basa en la combinación de un modelo determinístico centrado en el individuo (donde los países son considerados como individuos), simulando interacciones entre países (flujo migratorio) y propagación de enfermedades, con un modelo determinístico compartimental, simulando la propagación de enfermedades dentro de un país.

En este capítulo estudiaremos en particular el comportamiento analítico del modelo Be-CoDiS dentro de un país con flujo de emigración de personas infectadas.

4.1. Descripción

En este modelo consideramos una enfermedad en la que los individuos pasan por los siguientes estados:

- S \longrightarrow *Susceptible*. La persona es sana, y susceptible de ser infectada.
- E \longrightarrow *Infectado*. La persona está infectada pero no puede contagiar a otras y no tiene síntomas clínicos visibles. Después del periodo de incubación, la persona pasa a ser infecciosa.
- I \longrightarrow *Infeccioso*. La persona puede infectar a otras y empieza a desarrollar síntomas clínicos visibles. Después del periodo infeccioso, la gente en este estado está a cargo de las autoridades sanitarias y son hospitalizados.
- H \longrightarrow *Hospitalizado*. La persona es hospitalizada y todavía puede infectar al resto de la población. Al final de este estado, puede recuperarse o morir. El estado H no incluye a personas hospitalizadas que ya no pueden infectar a otras. Esta última categoría de personas se consideran recuperadas.

- $D \rightarrow$ *Muerto*. La persona no ha sobrevivido a la enfermedad. El cadáver de la gente infectada puede contagiar al resto hasta que son incinerados. Después de un promedio de tiempo fijado, el cuerpo es incinerado.
- $B \rightarrow$ *Incinerado*. La persona ha muerto a causa de la enfermedad. Su cadáver es incinerado y ya no puede infectar a otras personas.
- $R \rightarrow$ *Recuperado*. La persona ha sobrevivido a la enfermedad, ya no es infecciosa y ha desarrollado una inmunidad natural.

Después de que una persona infectada es hospitalizada, las autoridades deben aplicar medidas de control para controlar la propagación de la enfermedad:

- *Aislación*: los infectados son aislados del resto. Solo los profesionales sanitarios están en contacto con ellos.
- *Cuarentena*: los movimientos de una persona en el área de origen de una persona infectada se restringen para evitar que se propague la enfermedad.
- *Seguimiento*: se intentan identificar contactos potencialmente infecciosos, los cuales pueden ser la causa de la propagación de la enfermedad a otra persona.
- *Mejora de las condiciones sanitarias*: aumento del número de camas y personal sanitario disponible para detectar y tratar a la gente afectada. Cuando es necesario, los funerales de los cadáveres infectados son controlados por personal sanitario para reducir el contacto entre los cadáveres y las personas susceptibles.

Por simplicidad, consideramos que la población dentro de un país está homogéneamente distribuida y su tamaño permanece constante e igual a $N \in \mathbb{N}$, es decir, los flujos de emigración o muerte son compensados con el flujo de nacimientos que entran en el estado susceptible. Además, para formular el modelo supondremos que no se aplican medidas de control, y denotaremos por S , E , I , H , D , B , R a la proporción de individuos en cada estado.

4.2. Formulación

Teniendo en cuenta las hipótesis anteriores, la evolución de la epidemia está modelada por las siguientes ecuaciones diferenciales:

$$(4.1) \left\{ \begin{array}{l} \frac{dS(t)}{dt} = -S(t) \left(\beta_I I(t) + \beta_H H(t) + \beta_D D(t) \right) + \tau E(t) \\ \quad + \mu \left(E(t) + I(t) + H(t) + R(t) \right) + \theta D(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} = S(t) \left(\beta_I I(t) + \beta_H H(t) + \beta_D D(t) \right) - (\mu + \delta + \tau) E(t), \\ \frac{dI(t)}{dt} = \delta E(t) - (\mu + \gamma) I(t), \\ \frac{dH(t)}{dt} = \gamma I(t) - (\mu + \lambda + \alpha) H(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = \alpha H(t) - \mu R(t), \\ \frac{dD(t)}{dt} = \lambda H(t) - \theta D(t), \end{array} \right.$$

donde,

- $\mu \in [0, 1]$ es la tasa de mortalidad (dia^{-1}),
- $\omega \in [0, 1]$ es el porcentaje de letalidad por enfermedad,
- $\beta_I \in \mathbb{R}^+$ es la tasa de contacto efectivo de la enfermedad de una persona en el estado I ($\text{dia}^{-1} \text{ persona}^{-1}$),
- $\beta_H \in \mathbb{R}^+$ es la tasa de contacto efectivo de la enfermedad de una persona en el estado H ($\text{dia}^{-1} \text{ persona}^{-1}$),
- $\delta, \gamma, \alpha, \lambda$ y θ denotan la tasa de transición (dia^{-1}) de una persona en el estado E al I , del I al H , del H al R , del H al D y del D al S , respectivamente,
- $\tau \in [0, 1]$ es la tasa diaria del movimiento de personas que salen del país.

El diagrama de este modelo podemos verlo en la Figura 4.2.

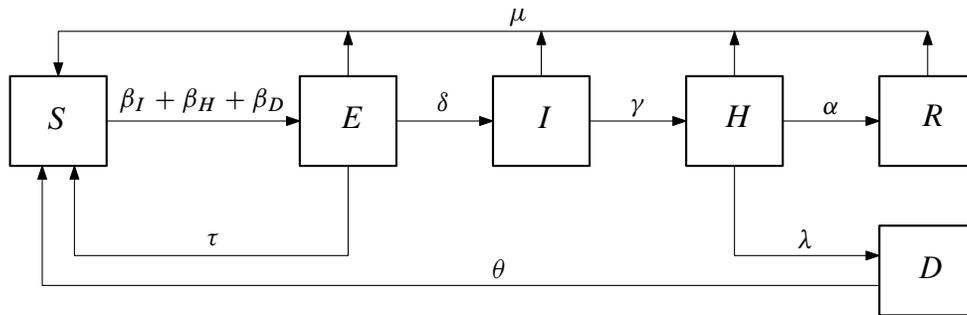


FIGURA 4.2. Diagrama del modelo Be-CoDiS para un país.

Teorema 4.3. *El conjunto*

$$\Omega = \{(S, E, I, H, R, D) \in [0, +\infty)^6 : S + E + I + H + R + D = 1\}$$

es positivamente invariante para el sistema (4.1). Es decir, si se cumple que $(S(0), E(0), \dots, D(0)) \in \Omega$, entonces $(S(t), I(t), \dots, D(t)) \in \Omega$ para todo $t > 0$.

Demostración. En primer lugar, observamos que el sistema (4.1) es positivo (es decir si ocurre que $(S(0), E(0), \dots, D(0)) \in [0, +\infty)^6$, entonces se tiene que $(S(t), E(t), \dots, D(t)) \in [0, \infty)^6$ para todo $t > 0$).

De hecho, si $(S(t), E(t), \dots, D(t)) \in [0, \infty)^6$ y además se cumple que $S(t) = 0$, entonces $\frac{dS(t)}{dt} \geq 0$, lo cual garantiza que S no puede ser negativo. Esto también es cierto para los demás estados. De acuerdo con [3, página 1996], esta es una condición necesaria y suficiente para asegurar la positividad del sistema.

Adicionalmente, como $\frac{dS}{dt} + \frac{dE}{dt} + \frac{dI}{dt} + \frac{dH}{dt} + \frac{dR}{dt} + \frac{dD}{dt} = 0$, tenemos que

$$S(t) + E(t) + I(t) + H(t) + R(t) + D(t) = S(0) + E(0) + I(0) + H(0) + R(0) + D(0) = 1$$

cualquiera que sea $t > 0$.

Por lo tanto, deducimos que Ω es positivamente invariante para (4.1). \square

Parámetros	Rango de valores
β_I	[0.0494,0.2671]
β_H	[0.020,0.0107]
β_D	[0.0494,0.2671]
δ	[0.0120,0.0230]
γ	[0.2000,0.5000]
α	[0.1480,0.1050]
λ	[0.0328,0.1282]
θ	[0.5000,1.0000]
μ	[0.0120,0.0230]
τ	[0,0.000024]

TABLA 4.4. Rango de valores de los parámetros del modelo Be-CoDiS usado en la sección 4.5.

4.3. Cálculo del número básico de reproducción

En esta sección nuestro objetivo es calcular el valor del número de reproducción básica R_0 siguiendo el método de *Next Generation Matrix* visto en la Sección 3.3.

De acuerdo con ello, podemos introducir la siguiente formulación matricial del sistema (4.1). Sea $P = (X, Y)^t$, con $X = (E, I, H, D)^t$ e $Y = (S, R)^t$. El sistema (4.1) puede ser reescrito como

$$(4.5) \quad \begin{cases} \dot{X} = \mathcal{F}(X, Y) - \mathcal{V}(X, Y) \\ \dot{Y} = g(X, Y), \end{cases}$$

donde $\mathcal{F}(X, Y) = \tilde{\mathcal{F}}(S)X$, $\mathcal{V}(X, Y) = \tilde{\mathcal{V}}X$ y $g(X, Y) = \tilde{g}(S)P$, con

$$\tilde{\mathcal{F}}(S) = \begin{pmatrix} 0 & \beta_I S & \beta_H S & \beta_D S \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \tilde{\mathcal{V}} = \begin{pmatrix} (\mu + \delta + \tau) & 0 & 0 & 0 \\ -\delta & (\mu + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & -\gamma & (\mu + \lambda + \alpha) & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & \theta \end{pmatrix}$$

y

$$\tilde{g}(S) = \begin{pmatrix} \mu + \tau & \mu - \beta_I S & \mu - \beta_H S & \theta - \beta_D S & 0 & \mu \\ 0 & 0 & \alpha & 0 & 0 & -\mu \end{pmatrix}$$

Por tanto, podemos formular el siguiente teorema:

Teorema 4.6. *El número de reproducción básica R_0 del sistema (4.5) o, equivalentemente del sistema (4.1), viene dado por*

$$R_0 = \frac{\delta(\alpha\theta\beta_I + \gamma\lambda\beta_H + \gamma\theta\beta_D + \lambda\theta\beta_I + \mu\theta\beta_I)}{(\mu + \delta + \tau)(\mu + \gamma)(\mu + \lambda + \alpha)\theta}.$$

Demostración. En primer lugar, determinamos el punto de equilibrio libre de enfermedad del sistema (4.5) en Ω , es decir, los puntos de la forma $P = (X, Y)$, con $X = (0, 0, 0, 0)$ y $Y = (a, b)$ tal que $a \geq 0$, $b \geq 0$ y $a + b = 1$, $\tilde{g}(S)P = 0$ y $(\tilde{\mathcal{F}}(S) - \tilde{\mathcal{V}})X = 0$.

Es sencillo ver que el punto $P_f = (X_f, Y_f)$, siendo

$$X_f = (0, 0, 0, 0), \quad Y_f = (1, 0),$$

es el único punto de equilibrio libre de enfermedad del sistema en Ω . Notamos que todas las hipótesis requeridas por el método de *Next Generation Matrix* se satisfacen.

Así, las matrices jacobianas $F = \left(\frac{\partial F_i}{\partial x_j}(P_f)\right)_{i,j=1}^4$ y $V = \left(\frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(P_f)\right)_{i,j=1}^4$ vienen dadas por

$$F(S) = \begin{pmatrix} 0 & \beta_I & \beta_H & \beta_D \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}, \quad V = \tilde{\mathcal{V}} = \begin{pmatrix} (\mu + \delta + \tau) & 0 & 0 & 0 \\ -\delta & (\mu + \gamma) & 0 & 0 \\ 0 & -\gamma & (\mu + \lambda + \alpha) & 0 \\ 0 & 0 & -\lambda & \theta \end{pmatrix},$$

respectivamente. A continuación, hallamos V^{-1} y FV^{-1} y observamos que F y V^{-1} son matrices con términos no negativos.

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} (\mu + \delta)^{-1} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\delta}{(\gamma + \mu)(\mu + \delta)} & (\mu + \gamma)^{-1} & 0 & 0 \\ \frac{\gamma\mu}{(\mu + \alpha + \lambda)(\mu + \gamma)(\mu + \delta)} & \frac{\gamma}{(\mu + \alpha + \lambda)(\mu + \gamma)} & (\mu + \alpha + \lambda)^{-1} & 0 \\ \frac{\lambda\gamma\delta}{(\mu + \alpha + \lambda)(\mu + \gamma)(\mu + \delta)\theta} & \frac{\lambda\gamma}{(\mu + \alpha + \lambda)(\mu + \gamma)\theta} & \frac{\lambda}{(\mu + \alpha + \lambda)\theta} & \theta^{-1} \end{pmatrix},$$

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} A_1 & A_2 & A_3 & A_4 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix},$$

donde,

$$A_1 = \frac{\beta_I \delta}{(\mu + \gamma)(\mu + \delta)} + \frac{\beta_H \gamma \delta}{(\mu + \alpha + \lambda)(\mu + \gamma)(\mu + \delta)} + \frac{\beta_D \lambda \gamma \delta}{(\mu + \alpha + \gamma)(\mu + \gamma)(\mu + \delta)\theta},$$

$$A_2 = \frac{\beta_I}{\mu + \gamma} + \frac{\beta_H \gamma}{(\mu + \alpha + \lambda)(\mu + \gamma)} + \frac{\beta_D \lambda \gamma}{(\mu + \alpha + \lambda)(\mu + \gamma)\theta},$$

$$A_3 = \frac{\beta_H}{\mu + \alpha + \lambda} + \frac{\beta_D \lambda}{(\mu + \alpha + \lambda)\theta},$$

$$A_4 = \frac{\beta_D}{\theta}.$$

Así, siguiendo la técnica usada para calcular el valor del número básico de reproducción presentada en [9], obtenemos después de algunos cálculos que el valor de R_0 viene dado por

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \frac{\delta(\alpha\theta\beta_I + \gamma\lambda\beta_H + \gamma\theta\beta_D + \lambda\theta\beta_I + \mu\theta\beta_I)}{(\mu + \delta + \tau)(\mu + \gamma)(\mu + \lambda + \alpha)\theta}.$$

□

4.4. Estudio de los puntos de estabilidad del modelo

A partir del valor R_0 calculado anteriormente podemos establecer el siguiente resultado de estabilidad.

Teorema 4.7. *El sistema (4.1) o, equivalentemente (4.5), tiene dos estados de equilibrio en Ω .*

(1) Un estado de equilibrio libre de enfermedad $P_f = (X_f, Y_f) \in \Omega$, con

$$X_f = (0, 0, 0, 0), \quad Y_f = (1, 0),$$

el cual es globalmente asintóticamente estable si $R_0 \leq 1$ e inestable en caso de que $R_0 > 1$.

(2) Un estado de equilibrio endémico $P_e = (X_e, Y_e) \in \Omega$, con

$$X_e = (E_e, I_e, H_e, D_e), \quad Y_e = (S_e, R_e),$$

el cual es localmente asintóticamente estable si $R_0 > 1$ y no admisible si $R_0 \leq 1$.

De hecho,

$$S_e = \frac{1}{R_0}, \quad E_e = \theta\mu(\mu + \gamma)(\mu + \alpha + \lambda)\phi, \quad I_e = \delta\theta\mu(\mu + \alpha + \lambda)\phi,$$

$$H_e = \delta\theta\gamma\mu\phi, \quad R_e = \delta\theta\alpha\gamma\phi, \quad D_e = \delta\gamma\lambda\mu\phi,$$

siendo

$$\phi = \frac{1}{(\delta\gamma\lambda(\mu - \theta) + (\mu + \delta + \tau)(\mu + \gamma)(\mu + \lambda + \alpha)\theta)} \left(1 - \frac{1}{R_0}\right).$$

Demostración. Nos basamos en los teoremas 3.13 y 3.14 que vimos en la sección 3.4. En primer lugar, determinamos los puntos de equilibrio del sistema (4.5) resolviendo $(\tilde{\mathcal{F}}(S) - \tilde{\mathcal{V}})X = 0$ y $\tilde{g}(S)P = 0$. Después de algunos cálculos, obtenemos que P_f y P_e , definidos en el enunciado del teorema, son todos los puntos de equilibrio en Ω .

Suponemos que $R_0 \leq 1$:

Usamos el método desarrollado en [8] para determinar una función de Lyapunov para el punto de equilibrio libre de enfermedad P_f . Con este objetivo, podemos escribir la primera línea del sistema (4.5) como

$$\dot{X} = (F - V)X - f(X, Y),$$

donde $f(X, Y) = (F - V)X - \tilde{\mathcal{F}}(S)X + \tilde{\mathcal{V}}X = (F - \tilde{\mathcal{F}}(S))X$ y las matrices F y V están definidas en la demostración del teorema 4.6.

Después de algunos cálculos, notamos que el autovalor R_0 de la matriz VF^{-1} es también un autovalor de la matriz $V^{-1}F$. Entonces, definimos

$$w = \begin{pmatrix} 0 & \frac{\beta_I}{\beta_D} & \frac{\beta_H}{\beta_D} & 1 \end{pmatrix},$$

que denota el autovector situado a la izquierda de la matriz $V^{-1}F$ (que es igual que FV^{-1}) asociado al autovalor R_0 .

Sea $L_f : \mathbb{R}^4 \times \mathbb{R}^2 \rightarrow \mathbb{R}$ dada por $L_f(X, Y) = wV^{-1}X$, que después de cálculos sencillos lleva a

$$\begin{aligned} L_f(X, Y) = & \left(\frac{\beta_I \delta}{\beta_D(\mu + \gamma)(\mu + \delta + \tau)} + \frac{\beta_H \gamma \delta}{\beta_D(\mu + \gamma + \tau)(\mu + \lambda + \alpha)(\mu + \gamma)} \right. \\ & \left. + \frac{\lambda \gamma \delta}{(\mu + \gamma + \alpha)(\mu + \gamma)(\mu + \gamma + \tau)\theta} \right) E \\ & + \left(\frac{\beta_I}{\beta_D(\mu + \gamma)} + \frac{\beta_H \gamma}{\beta_D(\mu + \gamma)(\mu + \lambda + \alpha)} + \frac{\lambda \gamma}{(\mu + \lambda + \alpha)(\mu + \gamma)\theta} \right) I \\ & + \left(\frac{\beta_H}{\beta_D(\mu + \lambda + \alpha)} + \frac{\lambda}{(\mu + \lambda + \alpha)\theta} \right) H + \frac{D}{\theta}. \end{aligned}$$

Observamos que L_f es no negativa en el conjunto $[0, 1]^6$, $L_f(P_f) = 0$ y

$$\dot{L}_f(X, Y) = wV^{-1}\dot{X} = wV^{-1}((F-V)X - f(X, Y)) = (R_0 - 1)wX - wV^{-1}f(X, Y).$$

Además, como $R_0 \leq 1$, $f(X, Y)$ y las coordenadas de wV^{-1} son no negativas para todo $(X, Y) \in \Omega$, $\dot{L}_f(X, Y) \leq 0$ para todo $(X, Y) \in \Omega$. Por lo tanto, L_f es una función de Lyapunov del sistema (4.5) en el punto de equilibrio P_f y, entonces, P_f es globalmente estable ya que se satisfacen las hipótesis del Teorema 3.13.

Para mostrar que P_f es globalmente asintóticamente estable usamos el principio de Lasalle. Definimos el conjunto $\Gamma_f = \{(X, Y) \in \Omega / \dot{L}_f(X, Y) = 0\}$. Observamos que $\dot{L}_f(X, Y) = 0$ si y solo si $(R_0 - 1)wX = 0$ y

$$\begin{aligned} wV^{-1}f(X, Y) = & \left(-\frac{\beta_I \delta}{\beta_D(\mu + \gamma)(\mu + \delta + \tau)} - \frac{\beta_H \gamma \delta}{\beta_D(\mu + \delta + \tau)(\mu + \lambda + \alpha)(\mu + \gamma)} \right. \\ & \left. - \frac{\lambda \gamma \delta}{(\mu + \lambda + \alpha)(\mu + \gamma)(\mu + \delta + \tau)\theta} \right) \\ & \left((1 - S)(\beta_I I + \beta_H H + \beta_D D) \right) = 0. \end{aligned}$$

Esto implica que $S = 1$ ó $I = H = D = 0$.

Entonces,

$$\Gamma_f = \{(1, 0, 0, 0, 0, 0)\} \cup \{(S, E, I, H, R, D) \in \Omega / I = H = D = 0\}.$$

En $\{(S, E, I, H, R, D) \in \Omega / I = H = D = 0\}$, el sistema (4.1) puede reducirse a

$$(4.8) \quad \begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = (\tau + \mu)E(t) + \mu R(t), \\ \frac{dE(t)}{dt} = -(\mu + \delta + \tau)E(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = -\mu R(t), \end{cases}$$

Por lo tanto, $\frac{dS(t)}{dt} + \frac{dE(t)}{dt} + \frac{dR(t)}{dt} = -\delta E(t) = 0$. Como $\delta > 0$, tenemos que $E(t) = 0$.

Luego,

$$\Gamma_f = \{(1, 0, 0, 0, 0, 0)\} \cup \{(S, E, I, H, R, D) \in \Omega / E = I = H = D = 0\}.$$

Sea $\Gamma_{f,0}$ el mayor conjunto invariante del sistema (4.1) en Γ_f . En el conjunto $\{(S, E, I, H, R, D) \in \Omega / E = I = H = D = 0\}$, el sistema (4.8) puede ser reescrito como

$$(4.9) \quad \begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = \mu R(t), \\ \frac{dR(t)}{dt} = -\mu R(t). \end{cases}$$

Si $0 < R(t) \leq 1$,

$$\frac{dS(t)}{dt} = \mu R(t) = \mu(1 - S(t))$$

y la solución del sistema viene dada por $S(t) = S(0)e^{-\mu t} + 1 > 1$, lo cual es absurdo ya que $0 < S(t) \leq 1$. Luego, $\Gamma_{f,0} = \{P_f\} = (0, 1, 0)$.

Debido al principio de Lasalle, concluimos que P_f es un equilibrio globalmente asintóticamente estable en Ω .

Centrándonos en el punto de equilibrio endémico P_e , si $R_0 \leq 1$ entonces P_e no es admisible en Ω .

A continuación, suponemos que $R_0 > 1$:

El sistema (3.6) satisface las hipótesis del teorema 2 en [4] y, por lo tanto P_f es un punto de equilibrio inestable en caso de que $R_0 > 1$.

Ahora nos centramos en el estudio del punto de equilibrio endémico P_e . Como se verifica que $S(t) + E(t) + I(t) + H(t) + R(t) + D(t) = 1$, podemos quitar la segunda ecuación del sistema (4.1). En este caso, la versión linealizada del sistema en el punto $P_e^r = (S_e, I_e, H_e, R_e, D_e)$ puede ser escrito como

$$(4.10) \quad \dot{Z} = \mathcal{M}(P_e^r)Z,$$

donde $Z = (\hat{S}, \hat{W})^t$, con $\hat{S} = S - S_e$ $\hat{W} = W - (I_e, H_e, R_e, D_e)^t$, siendo $W = (I, H, R, D)^t$ y

$$\mathcal{M}(P_e^r) = \begin{pmatrix} -D_e\beta_D - H_e\beta_H - I_e\beta_I - \mu - \tau & -S_e\beta_I - \tau & -S_e\beta_H - \tau & -\tau & -S_e\beta_D - \mu - \tau + \theta \\ -\delta & -\mu - \gamma - \delta & -\delta & -\delta & -\delta \\ 0 & \gamma & -\mu - \lambda - \alpha & 0 & \\ 0 & 0 & -\alpha & -\mu & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & -\theta \end{pmatrix}.$$

Definimos

$$\mathcal{N} = \begin{pmatrix} -\mu - \gamma - \delta & 0 & 0 & 0 \\ \gamma & -\mu - \lambda - \alpha & 0 & 0 \\ 0 & \alpha & -\mu & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & -\theta \end{pmatrix}.$$

De nuevo, siguiendo las ideas introducidas en [8] al igual que en el caso $R_0 \leq 1$, definimos la función $L_e : \mathbb{R}^1 \times \mathbb{R}^4 \rightarrow \mathbb{R}$ dada por $L_e(\hat{S}, \hat{W}) = -w_{\mathcal{N}} \mathcal{N}^{-1} \hat{W}$, donde $w_{\mathcal{N}} = (1 \ 0 \ 0 \ 0)$ denota el autovector situado a la izquierda de la matriz \mathcal{N} asociado al autovalor $-\mu - \delta - \gamma$. Después de algunos cálculos, esta función satisface que $L_e(0, 0, 0, 0, 0) = 0$ y $L_e(Z) > 0$ para todo $Z \in (0, 1]^5$. Además,

$$\begin{aligned} \dot{L}_e(Z) &= \dot{L}_e(\hat{S}, \hat{W}) = -w_{\mathcal{N}} \mathcal{N}^{-1} \dot{\hat{W}} = -w_{\mathcal{N}} \mathcal{N}^{-1} \dot{W} \\ &= -w_{\mathcal{N}} \mathcal{N}^{-1} \left(\mathcal{N} W - \begin{pmatrix} \delta(S + H + R + D) & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}^t \right) \\ &= -I - \frac{\delta}{\mu + \tau + \gamma} (S + H + R + D) \leq 0. \end{aligned}$$

Por lo tanto, L_e es una función de Lyapunov para el sistema linealizado (4.10) en el origen $(0, 0, 0, 0, 0)$. Así, P_e^r es localmente estable.

Sea $\Gamma_e = \{Z \in \mathbb{R}_+^5 / \dot{L}_e(Z) = 0\}$. Observamos que $\Gamma_e = \{0\}$. Debido al principio de Lasalle, concluimos que el origen $(0, 0, 0, 0, 0)$ es localmente asintóticamente estable para el sistema (4.10). Como dicho sistema es lineal, deducimos que el estado de equilibrio P_e es localmente asintóticamente estable para el sistema (4.1). \square

4.5. Estudio numérico

En esta sección realizamos un análisis numérico del modelo Be-CoDiS para comprobar que se verifica lo establecido en el estudio analítico realizado en la sección anterior. Para ello, hemos simulado la evolución de la enfermedad analizando la proporción de población sana (estados S y R) frente a la de población contaminada (estados E , I , H y D) en un tiempo de 400 días, según unos datos y unos parámetros obtenidos de la Tabla 4.4. Hemos considerado por una parte una enfermedad en la que $R_0 < 1$ y por otra, una en la que $R_0 > 1$. En ambas enfermedades partimos de una población en la que el 60 % es susceptible, el 20 % está infectada, el 10 % es infecciosa, el 10 % está hospitalizada y no hay población recuperada ni muerta. Los parámetros que consideramos para cada enfermedad vienen dados por la Tabla 4.11.

En la *enfermedad A*, podemos observar en la Figura 4.12 que la proporción de individuos contaminados disminuye llegando a desaparecer, mientras que la

Parámetros	Enfermedad A	Enfermedad B
β_I	0.1147	0.2671
β_H	0.0046	0.0107
β_D	0.1147	0.2671
δ	0.3643	0.0476
γ	0.4100	0.2000
α	0.0693	0.0148
λ	0.0564	0.1272
θ	0.8500	0.5000
μ	0.0197	0.0120
τ	[0,0.000024]	

TABLA 4.11. Parámetros relativos a las enfermedades A y B usados en el estudio numérico

de susceptibles aumenta. Como era de esperar al estar en el caso $R_0 < 1$, la enfermedad acaba desapareciendo, tendiendo cada estado al punto de equilibrio libre de enfermedad $P_f = (X_f, Y_f) = (0, 0, 0, 0, 1, 0)$.

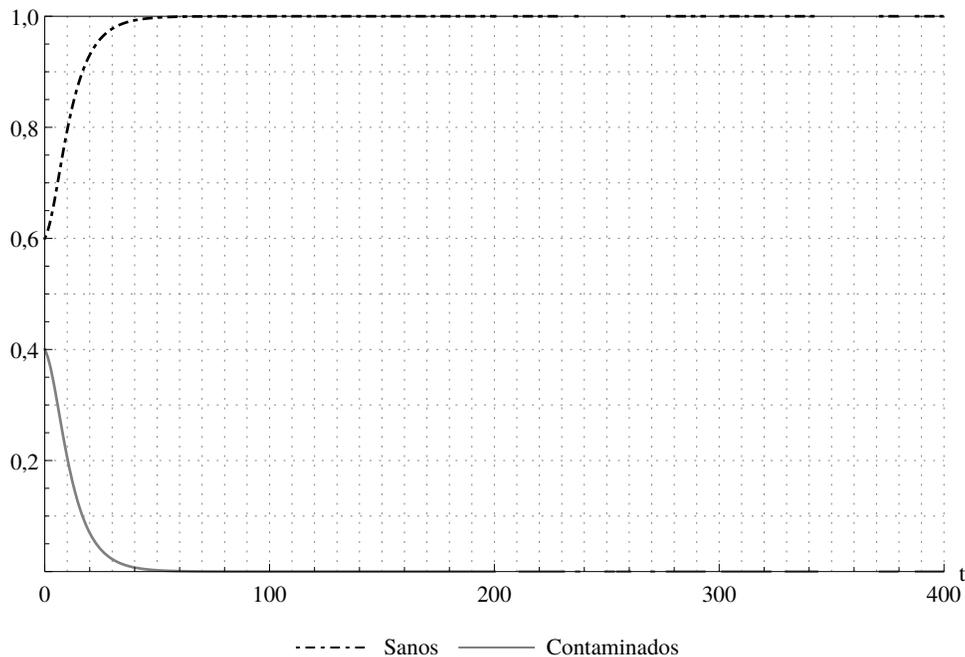


FIGURA 4.12. Evolución de la proporción de individuos sanos y contaminados considerando la enfermedad A

En la *enfermedad B*, la figura 4.13 muestra cómo la población contaminada decrece y la sana aumenta, estabilizándose a lo largo del tiempo a 0,229027 y

0,770973, respectivamente, que se corresponde con el punto de equilibrio endémico

$$P_e = (X_e, Y_e) = (0,0517925, 0,144015, 0,0323354, 0,0106833, 0,71918, 0,419941).$$

Como en la enfermedad B $R_0 > 1$, la enfermedad no desaparece y se produce la endemia.

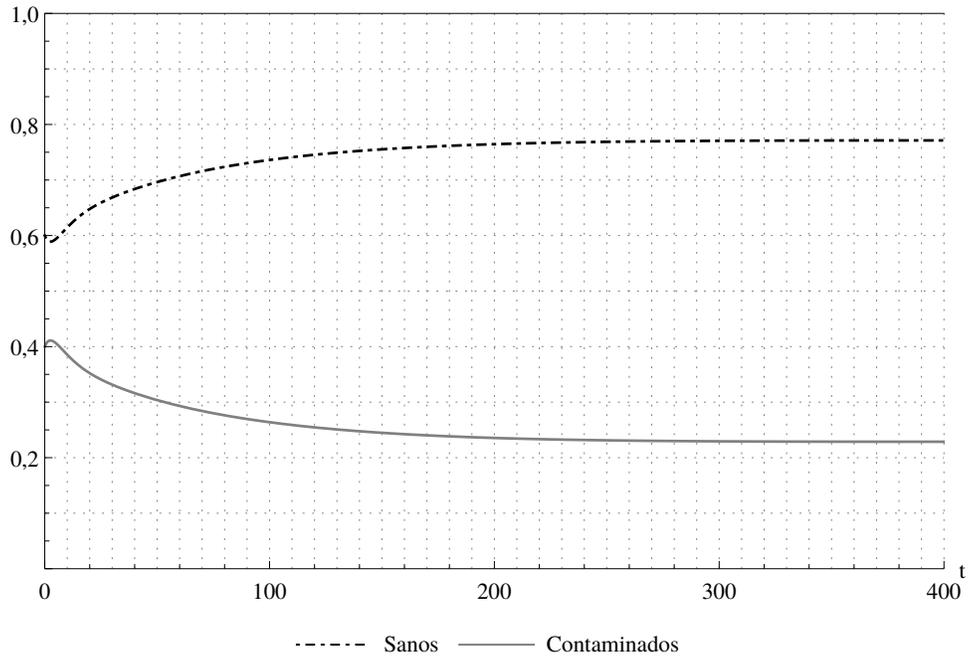


FIGURA 4.13. Evolución de la proporción de individuos sanos y contaminados considerando la enfermedad B

Por lo tanto, hemos comprobado que el estudio numérico hecho mediante simulaciones coincide con el estudio analítico realizado en la Sección 4.4.

Bibliografía

- [1] Benjamin Ivorra, Diene Ngom, and Angel M Ramos. Stability and sensitivity analysis of Be-CoDiS, an epidemiological model to predict the spread of human diseases between countries. *Biomath Communications Supplement*, 4(1), 2017.
- [2] Benjamin Ivorra, Diène Ngom, and Ángel Manuel Ramos del Olmo. Be-codis: A mathematical model to predict the risk of human diseases spread between countries. validation and application to the 2014-2015 ebola virus disease epidemic. *Bulletin of mathematical biology*, 77(9):1668–1704, Septiembre 2015.
- [3] Patrick De Leenheer and Dirk Aeyels. Stability properties of equilibria of classes of cooperative systems. *IEEE Transactions on Automatic Control*, 46(12):1996–2001, 2001.
- [4] Pauline Van den Driessche and James Watmough. Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical biosciences*, 180(1):29–48, 2002.
- [5] Joseph Pierre LaSalle. Stability and control. *Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics Series A Control*, 1(1):3–15, 1962.
- [6] Joseph Pierre LaSalle. Stability theory for ordinary differential equations. *Journal of Differential Equations*, 4(1):57–65, 1968.
- [7] Lawrence Perko. *Differential Equations and Dynamical Systems*. Texts in Applied Mathematics. Springer New York, 2008.
- [8] Zhisheng Shuai and Pauline van den Driessche. Global stability of infectious disease models using Lyapunov functions. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 73(4):1513–1532, 2013.
- [9] O. Diekmann, J. A. P. Heesterbeek, and J. A. J. Metz. On the definition and the computation of the basic reproduction ratio r_0 in models for infectious diseases in heterogeneous populations. *Journal of Mathematical Biology*, 28(4):365–382, Jun 1990.
- [10] Herbert W Hethcote. The basic epidemiology models: models, expressions for r_0 , parameter estimation, and applications. *Mathematical understanding of infectious disease dynamics*, 16:1–61, 2009.