



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea



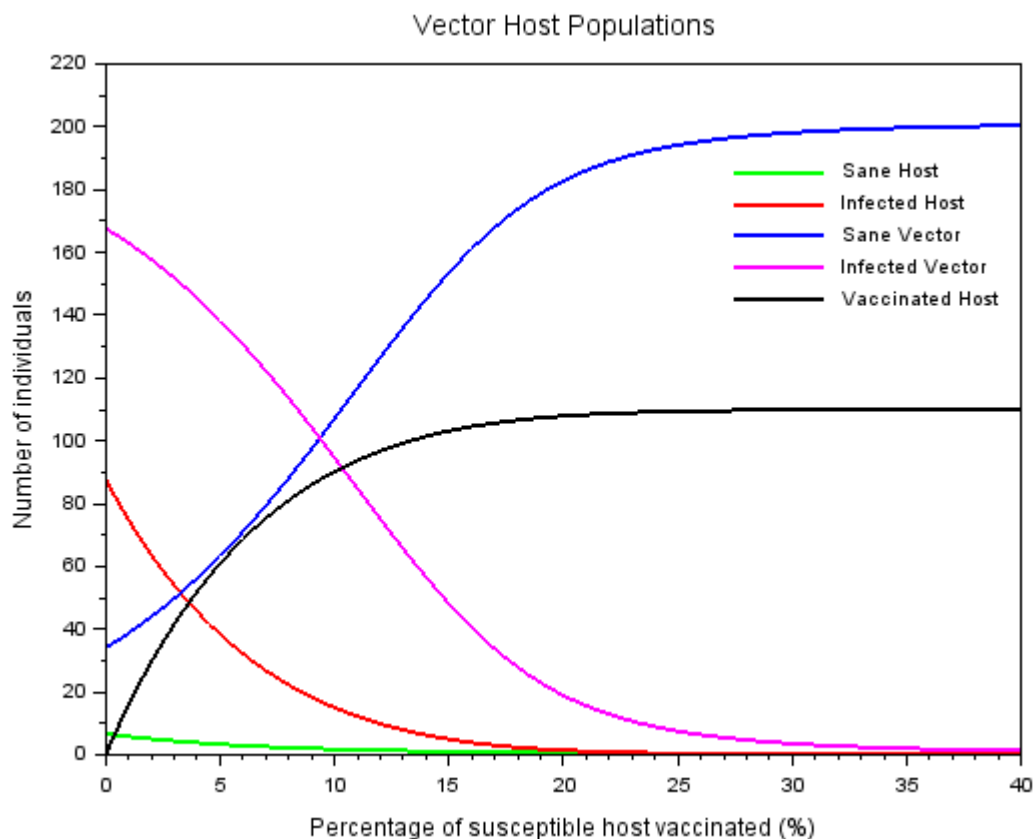
ZTF-FCT

Zientzia eta Teknologia Fakultatea
Facultad de Ciencia y Tecnología

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Ingeniaritza Elektronikoan Gradua / Grado en Ingeniería Electrónica

Puntos de equilibrio, estabilidad y simulación de la relación anfitrión-vector en un modelo epidémico.



Egilea/Autor:

Josu Fernández Pereda

Zuzendaria/Director:

Manuel de la Sen Parte

KoZuzendaria/CoDirector:

Santiago Alonso Quesada

Índice General

1. Introducción y consideraciones preliminares	3
1.1. Introducción.....	3
1.2. Estado del arte.....	4
1.3. Objetivos	5
2. Fundamento teórico	6
2.1. Tipos de modelos matemáticos en epidemiología	6
2.1.1. Modelos estocásticos y determinísticos	6
2.1.2. Modelos pseudo-masivos y masivos	7
2.2. Modelo de Kermack y McKendrick.....	8
2.3. Número básico de reproducción	10
3. Terminología y parámetros del modelo	14
3.1. Parámetros del modelo.....	14
3.2. Estrategia de vacunación	14
3.3. Formulación del modelo poblacional	16
4. Modelo epidémico bajo estudio	17
4.1. Cálculo del número básico de reproducción	18
4.2. Puntos de equilibrio	20
4.2.1. Puntos de equilibrio libres de enfermedad.....	20
4.2.2. Puntos de equilibrio con infección	24
5. Parámetros y simulaciones	26
5.1. Parámetros utilizados.....	26
5.2. Simulaciones	29
5.2.1. Evolución de las poblaciones	29
5.2.2. Efecto de la vacunación aplicada en las poblaciones	33
5.2.3. Efecto de los parámetros b , β y α en las poblaciones.....	36
5.2.4. Equilibrio libre de enfermedad	39
6. Conclusiones y perspectivas de extensión del trabajo	40
7. Bibliografía.....	42

1. Introducción y consideraciones preliminares

1.1. Introducción

Un modelo epidémico es una descripción matemática del comportamiento de una población al interactuar con una enfermedad específica. El objetivo principal de un modelo matemático es comprender el impacto global de una enfermedad sobre la población, prediciendo y discutiendo la mejor forma de interactuar con dichas enfermedades para eliminar o disminuir sus efectos.

Existen múltiples agentes que pueden ser responsables de la aparición de una enfermedad, y están organizados en dos categorías: infecciosos y no infecciosos [1]. Cuando una enfermedad puede desarrollarse debido a la transmisión de otra persona enferma, como el SIDA o el resfriado común, se denomina enfermedad infecciosa. Las enfermedades no infecciosas pueden desarrollarse sin tales interacciones, y generalmente están asociadas a una predisposición existente, causas ambientales o estilos de vida específicos.

Los modelos matemáticos más exitosos se centran en las enfermedades infecciosas en las cuales se ignora la densidad interna de los patógenos y el ciclo de vida de los mismos no es relevante para el modelo. Las enfermedades epidémicas típicas estudiadas son la gripe, la tos ferina, la tuberculosis, la viruela, la malaria, el dengue, la difteria, etc.

La epidemiología teórica se centra principalmente en la modelización de procesos biológicos, siendo estos modelos una herramienta útil y eficaz en el estudio de procesos epidemiológicos. El origen de la epidemiología matemática o teórica se debe, en gran parte, al estudio de la transmisión y control de enfermedades infecciosas realizado por médicos como Ross [2] y McKendrick [3]. En 1903 Ross recibió el premio Nobel de Medicina por su trabajo sobre el ciclo de transmisión del paludismo o malaria.

Posteriormente en 1927, Kermack y McKendrick introdujeron el modelo SIR (susceptible-infectado-recuperado) [3], este es un modelo de ecuaciones diferenciales que permite describir la propagación de enfermedades debidas a diferentes agentes infecciosos. A partir de este modelo, han derivado la mayoría de modelos epidemiológicos existentes en la actualidad, en concreto, el modelo que se estudia en este trabajo [4] es una variante de este.

Tras los grandes avances en el campo de la sanidad (agua potable y alimentación) y en la medicina (vacunación y antibióticos) se vislumbraba la erradicación de las enfermedades infecciosas. Sin embargo, los microorganismos se adaptan, adquieren resistencia a los medicamentos y evolucionan, apareciendo nuevas enfermedades infecciosas (como el SIDA o el ébola) o reemergiendo algunas que se creían controladas (como el virus del dengue o la fiebre amarilla).

Las principales ventajas de los modelos matemáticos en epidemiología se ven reflejadas en los siguientes puntos:

- Nos permiten apreciar de forma más evidente las relaciones existentes en la propagación de diversas enfermedades.
- A partir de ellos se pueden extraer propiedades, características y relevancias de los diferentes parámetros involucrados en el modelo.
- Permite la realización de cambios específicos en el modelo con el objetivo de ver las consecuencias producidas en la propagación de la enfermedad.
- Es una herramienta eficaz de simulación de parámetros de control, como por ejemplo, la utilización de diversas estrategias de vacunación. Facilitándonos así predecir a largo plazo sus respectivos efectos en las diferentes poblaciones.
- Planificación sanitaria y reducción de costes económicos derivados por ejemplo de una excesiva vacunación.

1.2. Estado del arte

El estudio de las epidemias ha suscitado siempre un gran interés, tanto en el pasado como en la actualidad. De acuerdo a todas las ventajas mencionadas anteriormente, no es de extrañar que en este momento numerosos grupos científicos estén involucrados en el estudio de una gran variedad de modelos epidemiológicos.

Para hacernos una idea de todos los ámbitos que llega a englobar mencionamos las siguientes publicaciones; dinámica poblacional no lineal dependiente de la edad [5], dinámica de un modelo huésped-parásito con transmisiones horizontales y verticales [6], modelos de distribución basados en el clima de la transmisión de la malaria [7,8], modelo matemático de la malaria con inmunidad temporal [9], estudio de la efectividad del control de poblaciones de vectores [10,11], cálculo de números de reproducción y equilibrios endémicos de modelos epidémicos [12,13] y distintas estrategias de vacunación para modelos epidémicos [14,15,16,17].

En esta memoria, se ha utilizado el modelo epidémico determinístico formulado en el trabajo académico de la referencia [4], cuya principal característica radica en que tiene dos poblaciones diferentes (humanos y mosquitos). Por lo tanto, nuestro modelo nos permite estudiar, mediante una serie de parámetros y valores iniciales, la propagación de enfermedades infecciosas entre dos especies. Por ejemplo, relaciones entre animales (aves, ganado, etc.) y mosquitos o entre humanos y mosquitos.

Cabe mencionar, que nuestro modelo epidémico no contempla relaciones huésped-parásito ni enfermedades no infecciosas.

1.3. Objetivos

En el presente trabajo se ha llevado a cabo un estudio de la estabilidad y de los puntos de equilibrio de un modelo epidémico [4], realizando también simulaciones sobre el mismo. En concreto, los valores de los parámetros utilizados en el modelo epidémico se han basado en la enfermedad de la malaria.

Con el objetivo de tener en cuenta una posible vacunación en las simulaciones se ha modificado el modelo utilizado de la referencia [4], implementando en las ecuaciones diferenciales una función de vacunación y añadiendo por tanto una nueva población al modelo (población de humanos vacunados). Esto implica la modificación de los puntos de equilibrio del sistema, y por tanto la necesidad de calcular los nuevos puntos de equilibrio del modelo con vacunación.

También se analiza y calcula mediante la notación de Driessche y Watmough [18] el número básico de reproducción de nuestro sistema (R_0), es decir, el valor numérico que marca la evolución de las poblaciones y determina si se producirá o no propagación de la enfermedad.

Otro de los objetivos importantes de este trabajo es analizar los resultados obtenidos de las diferentes poblaciones de humanos y de mosquitos sin vacunación, en función de los parámetros del modelo modificados. Comparándolos posteriormente con su respectivo modelo al aplicar una determinada vacunación.

Los objetivos principales de este trabajo son los siguientes:

- Familiarización con los parámetros típicos presentes en los diferentes modelos epidémicos.
- Estudio de la estabilidad de los puntos de equilibrio del modelo con y sin vacunación de la población de humanos susceptibles.
- Cálculo del número básico de reproducción y su modificación en presencia de vacunación.
- Análisis e interpretación de los resultados obtenidos para las diferentes poblaciones tanto para el modelo sin vacunación como para el modelo con vacunación.

2. Fundamento teórico

2.1. Tipos de modelos matemáticos en epidemiología

2.1.1. Modelos estocásticos y determinísticos

Existen dos tipos de modelos matemáticos en epidemiología:

- Modelos estocásticos o no determinísticos:

En estadística y específicamente en la teoría de la probabilidad, un proceso estocástico es un concepto matemático que sirve para usar magnitudes o variables aleatorias que varían con el tiempo. Cada una de las variables aleatorias del proceso tiene su propia función de distribución de probabilidad y pueden o no estar correlacionadas entre sí.

Estos modelos se utilizan en poblaciones pequeñas, donde la fluctuación de una enfermedad puede ser muy grande. Debido a esto se vuelve necesario considerar el factor aleatorio en el modelo.

En estos casos la probabilidad se hace presente y las variables aleatorias pasan a sustituir a las ecuaciones diferenciales como herramientas para resolver el problema.

- Modelos determinísticos:

Estos modelos matemáticos ante una entrada específica producen siempre la misma salida, no se contempla la aleatoriedad en el proceso.

Los modelos deterministas son usados para tratar enfermedades que afectan a poblaciones grandes y mayoritariamente están representados a través de ecuaciones diferenciales.

Como se había mencionado anteriormente, en este trabajo vamos a estudiar un modelo determinístico para tratar la interacción entre dos poblaciones (humanos y mosquitos). También se utilizarán parámetros de control de la epidemia mediante vacunación de la población de humanos susceptibles de infección.

A continuación, se muestra el significado de las diferentes siglas utilizadas generalmente en los modelos determinísticos con el objetivo de definir los distintos tipos de subpoblaciones en consideración:

- Susceptibles (S): hace referencia a la fracción de la población total de individuos que es susceptible de infección.
- Infecciosos (I): hace referencia a la fracción de la población total de individuos que presenta síntomas de enfermedad y tiene la capacidad de infectar a otros individuos.
- Infectados (E): hace referencia a la subpoblación que está infectada pero que aún no presenta síntomas externos de la enfermedad, ni es capaz de transmitir la enfermedad tras contacto.

- Recuperados (R): hace referencia a la subpoblación de individuos que está libre de infección. También se suele llamar subpoblación inmune a la infección.
- Vacunados (V): hace referencia a la subpoblación de susceptibles que ha sido vacunada contra la enfermedad.
- Población total (N): es la suma de todas las subpoblaciones del modelo bajo estudio.

Con todo esto, ya podemos introducir algunos de los diferentes modelos epidémicos existentes:

- Modelo SI (Susceptibles-Infeciosos).
- Modelo SIR (Susceptibles-Infeciosos-Recuperados).
- Modelo SEIR (Susceptibles-Infeciosos-Infeciosos-Recuperados).
- Modelo SVEIR (Susceptibles-Vacunados-Infeciosos-Infeciosos-Recuperados).
- Modelo SIS, SIRS, SEIRS, SVEIRS: después de un tiempo la subpoblación de recuperados (R) vuelve a convertirse en subpoblación de susceptibles (S).

Todas las subpoblaciones involucradas en estos modelos presentan valores positivos o nulos, esto es debido a la naturaleza del problema y a la incoherencia de valores negativos de subpoblaciones.

2.1.2 Modelos pseudo-masivos y masivos

En los modelos matemáticos es importante conocer la fuerza de la infección para comprender la transmisión de la enfermedad. La fuerza de la infección se define como la probabilidad de transmisión por unidad de tiempo de una enfermedad a un individuo susceptible.

Es un estándar de los modelos matemáticos de epidemias modelizar la densidad espacial de contactos entre individuos susceptibles e infecciosos como si se tratara de una reacción química. En función de cómo se tenga en cuenta la tasa de contacto en el modelo tendremos los siguientes modos de transmisión [19].

- Modelos de acción pseudo-masivos (pseudo-mass action models):
Los modelos pseudo-masivos se caracterizan en que la tasa de contacto depende del tamaño de las diferentes subpoblaciones y no de sus respectivas densidades. En este caso, la fuerza de la infección es proporcional al tamaño de la subpoblación de individuos infecciosos. Este modelo considera que un incremento en el tamaño de las subpoblaciones implica un aumento de la tasa de contacto, y por tanto, un incremento en el número de infecciones.

El término de transmisión de la enfermedad para el modelo pseudo-masivo es:

$$\beta SI$$

donde β es la probabilidad de transmisión de la enfermedad y S e I son las subpoblaciones de individuos susceptibles e infecciosos respectivamente.

- Modelos verdaderos de acción masiva (true-mass action models):

Los modelos masivos se basan en que la fuerza de la infección depende de la densidad de la subpoblación de individuos infecciosos. Este modelo implica que la tasa de contacto aumenta linealmente con la densidad de la subpoblación de infecciosos, pero siendo independiente del tamaño total de la población. Es decir, este modelo masivo se podría asemejar a una reacción química, donde una mayor concentración de moléculas implicaría un mayor número de reacciones. El término de transmisión de la enfermedad para este modelo sería:

$$\beta SI/N$$

donde N es el tamaño total de la población.

En los modelos pseudo-masivos la población total no es un factor relevante a tener en cuenta en el contagio de la enfermedad. Mientras que en los modelos masivos, la población total tiene un papel importante al ser un factor inverso de las tasas de transmisión de la enfermedad.

En el modelo utilizado para este trabajo [4], utilizaremos un modelo de acción pseudo-masivo, ya que el término de transmisión es dependiente de los tamaños de las subpoblaciones involucradas y no de sus densidades.

En el siguiente apartado se introduce el modelo de ecuaciones diferenciales formulado por Kermack y McKendrick para describir la propagación de enfermedades debidas a diferentes agentes infecciosos.

2.2. Modelo de Kermack y McKendrick

El artículo de Kermack y McKendrick [3] ha sido de gran relevancia en las últimas décadas. Su modelo SIR (Susceptibles-Infecciosos-Recuperados) y sus respectivas variantes, han ayudado a entender a los estudiantes interesados, epidemiólogos y expertos en salud pública la importancia del estudio de la dinámica de las distintas enfermedades. Este enfoque dinámico en el modelo permite explorar el impacto de intervenciones externas en la dinámica de la transmisión de enfermedades contagiosas. También nos ayuda a identificar, cuantificar, evaluar e implementar acciones dirigidas a reducir el efecto de la epidemia, como por ejemplo la vacunación de la población susceptible de infección.

El modelo de Kermack y McKendrick es el siguiente [3]:

$$\begin{cases} \frac{ds(t)}{dt} = -\beta s(t) \frac{i(t)}{N} \\ \frac{di(t)}{dt} = \beta s(t) \frac{i(t)}{N} - \frac{1}{\tau} i(t) \\ \frac{dr(t)}{dt} = \frac{1}{\tau} i(t) \end{cases} \quad (2.1)$$

donde $\beta > 0$ es la tasa de infección y $\frac{1}{\tau} > 0$ es la tasa de recuperación, teniendo todas las variables condiciones iniciales no negativas.

La población en este modelo es constante y se rige por la siguiente ecuación:

$$N = s(t) + i(t) + r(t) \quad (2.2)$$

donde N es el tamaño total de la población.

Normalizamos las variables dividiéndolas por el tamaño total de la población:

$$S(t) = \frac{s(t)}{N}; I(t) = \frac{i(t)}{N}; R(t) = \frac{r(t)}{N}$$

Obtenemos finalmente el modelo:

$$\begin{cases} \frac{dS(t)}{dt} = -\beta S(t)I(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} = \beta S(t)I(t) - \frac{1}{\tau}I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} = \frac{1}{\tau}I(t) \end{cases} \quad (2.3)$$

con las siguientes condiciones iniciales:

$$S(0) = S_0 \geq 0; I(0) = I_0 \geq 0; R(0) = R_0 \geq 0$$

Este modelo se basa en las siguientes suposiciones:

- La mortalidad durante la epidemia es causada por la enfermedad y la tasa neta de crecimiento es cero. Esta suposición implica que la relación $\frac{d(S+I+R)}{dt} = 0$, de donde se sigue que el tamaño total de la población es constante. Esta hipótesis es razonable para epidemias de corta duración.
- La transmisión de la enfermedad se supone regida por la ley de acción de masas entre infecciosos y susceptibles, siendo la tasa de nuevas infecciones proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles e infecciosos. Esto se observa reflejado en los términos $-\beta S(t)I(t)$ y $\beta S(t)I(t)$ en las ecuaciones para $S(t)$ e $I(t)$ del modelo (2.3).
- La tasa de sustracción de individuos infecciosos es constante e igual a $1/\tau$. Es decir, una fracción de miembros infecciosos pasa por unidad de tiempo a la subpoblación de recuperados.
- La tasa de contacto β en el modelo que estamos considerando depende de la enfermedad particular que se estudia. En general es difícil estimar β de una forma directa.

A partir de las ecuaciones del modelo (2.3) podemos averiguar si se va a producir la propagación de la infección.

Por un lado, se deduce a partir de la ecuación para la subpoblación de susceptibles que $\frac{dS(t)}{dt} \leq 0$ para cualquier instante de tiempo. Por otro lado, utilizando la ecuación para la subpoblación de infecciosos tenemos que; $\frac{dI(t)}{dt} \leq 0$ para cualquier instante de tiempo si y solo si $S(0) \leq \frac{1}{\beta\tau}$, por lo que la infección desaparecería en este caso.

También podemos tener $\frac{dI(t)}{dt} > 0$, pero sólo para instantes de tiempo en los cuales S vaya decreciendo hasta el valor $\frac{1}{\beta\tau}$, valor a partir del cual $\frac{dI(t)}{dt}$ sería negativa. Este valor crítico en la población de susceptibles es el límite de propagación de la enfermedad, marcando el punto de no proliferación de la infección.

Este modelo sería válido para el caso ideal, sin tener en cuenta otros factores como; la estacionalidad en la transmisión de la enfermedad, una posible vacunación, población total variable, probabilidad de infección dependiente de la edad, etc.

Es debido a estos factores externos que, desde la publicación del modelo de Kermack y McKendrick en 1927, numerosos investigadores en epidemiología han desarrollado una extensa literatura alrededor de este modelo, tal y como aparece citada en el apartado 1.2 de este trabajo.

2.3. Número básico de reproducción

En la teoría epidémica, el número básico de reproducción R_0 [1,20,21] nos permite distinguir entre el estado de epidemia y el estado de endemia en el modelo bajo estudio, siendo fundamental para entender la naturaleza de las distintas enfermedades y sus evoluciones temporales.

El estado de endemia hace referencia a un proceso patológico que se mantiene de forma estacionaria en una población o zona geográfica determinada durante períodos de tiempo prolongados. Mientras que, el estado de epidemia se diferencia del anterior en que el proceso patológico prevalece únicamente durante un tiempo determinado o bajo unas condiciones específicas.

El número básico de reproducción (R_0) se define como el número medio de infecciones secundarias que se producen cuando un individuo infeccioso es introducido en una población susceptible. Es decir, el número de individuos que van a ser infectados a partir del paciente cero.

Para erradicar una infección, es necesario reducir el número reproductivo básico R_0 por debajo de la unidad [1]. Esto se logra, algunas veces, a través de programas de inmunización, los cuales tienen el efecto de transferir miembros de la clase susceptibles (S) a la clase recuperados (R).

Es posible calcular el número reproductivo básico (R_0) siguiendo los casos secundarios originados por un solo individuo infeccioso introducido en una población. Sin embargo, si tenemos subpoblaciones representando diferentes tipos de individuos susceptibles a la infección, como en nuestro modelo (humanos y mosquitos) [4], es necesario seguir los casos secundarios de infección en cada una de las subpoblaciones de forma separada. Para hallar el valor de R_0 nos guiamos por la notación de la bibliografía [1,22].

Se trata de calcular la matriz cuyas entradas (i, j) son el nuevo número de infecciones secundarias producidas en el compartimento i por un individuo en el compartimento j .

Se ordenan los individuos en compartimentos expresando los diferentes estados posibles del modelo de transmisión de la enfermedad. Suponemos que tenemos n compartimentos infecciosos y m compartimentos no infecciosos, sean $x \in \mathbb{R}^n$, $y \in \mathbb{R}^m$ subpoblaciones en cada compartimento. Denotamos por \mathcal{F}_i la tasa de aparición de infecciones secundarias en el compartimento infeccioso i -ésimo y por \mathcal{V}_i la tasa de transferencia de individuos en el compartimento infeccioso i -ésimo.

Se define el modelo de compartimentos de la siguiente forma [22]:

$$\begin{aligned} x'_i &= \mathcal{F}_i(x, y) - \mathcal{V}_i(x, y), \quad i = 1, 2, \dots, n \\ y'_j &= g_j(x, y), \quad j = 1, 2, \dots, m \end{aligned} \quad (2.4)$$

Cabe destacar que la descomposición de la dinámica \mathcal{F}_i y \mathcal{V}_i puede no ser única, dependiendo de las diferentes interpretaciones del modelo utilizado.

La derivación del número básico de reproducción se basa en la linealización del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias de nuestro modelo alrededor del punto de equilibrio libre de enfermedad, siendo todos los individuos de la población susceptibles.

Se realizan las siguientes suposiciones:

- $\mathcal{F}_i(0, y) = 0$ y $\mathcal{V}_i(0, y) = 0$ para todo $y \geq 0$ siendo $i = 1, 2, \dots, n$.
Esta suposición nos asegura que cualquier solución sin individuos infecciosos en algún instante de tiempo, se va a mantener invariante y libre de enfermedad.
- El sistema libre de enfermedad $y' = g(0, y)$ tiene un único equilibrio que es asintóticamente estable, aproximándose todas las soluciones con condiciones iniciales de la forma $(0, y)$ al punto $(0, y_0)$ conforme $t \rightarrow \infty$.

Hay que tener en cuenta lo siguiente:

- i. $\mathcal{F}_i(x, y) \geq 0$ para todo x e y positivo, donde $i = 1, 2, \dots, n$.
Este valor nunca puede ser negativo, ya que, como se ha mencionado anteriormente \mathcal{F} representa la aparición de infecciones secundarias.
- ii. $\mathcal{V}_i(x, y) \leq 0$ siempre que $x_i = 0$, donde $i = 1, 2, \dots, n$.
Cuando el compartimento se encuentra vacío el flujo neto de salida desde ese compartimento será negativo.
- iii. $\sum_{i=1}^n \mathcal{V}_i(x, y) \geq 0$ para todo x e y no negativos.
Esto representa el flujo total de salida de todos los compartimentos y ha de ser siempre positivo.

A partir de la definición del modelo de compartimentos (2.4) se puede determinar la capacidad de propagación de la enfermedad, es decir, el número básico de reproducción. Para ello linealizamos el modelo alrededor del equilibrio libre de enfermedad $(0, y_0)$ y tenemos en cuenta que $\mathcal{F}_i(0, y) = 0$ y $\mathcal{V}_i(0, y) = 0$. Obtenemos que la estabilidad del sistema linealizado está completamente determinada por la estabilidad lineal de la matriz $(F - V)$ de la siguiente ecuación:

$$x' = (F - V)x \quad (2.5)$$

donde F y V hacen referencia a las siguientes matrices:

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(0, y_0) \quad V = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(0, y_0)$$

La ecuación (2.5) se puede expresar de la siguiente forma:

$$x'(t) = (F - V)x(t) = Fx(t) - Vx(t) = -Vx(t) + Fx(t)$$

Para cada una de estas ecuaciones se sigue:

$$x = \psi_1(t)x(0) = e^{(F-V)t}x(0), \quad \psi'_1(t) = (F - V)\psi_1(t), \quad \psi_1(0) = I$$

$$x = \psi_2(t)x(0) + \int_0^t \psi_2(t - \tau)(-V)x(\tau) d\tau = e^{Ft}x(0) - \int_0^t e^{F(t-\tau)}Vx(\tau) d\tau, \\ \psi'_2(t) = F\psi_2(t), \quad \psi_2(0) = I$$

$$x = \psi_3(t)x(0) + \int_0^t \psi_3(t - \tau)Fx(\tau) d\tau = e^{-Vt}x(0) + \int_0^t e^{-V(t-\tau)}Fx(\tau) d\tau, \\ \psi'_3(t) = -V\psi_3(t), \quad \psi_3(0) = I$$

La solución se puede expresar con las tres expresiones equivalentes:

- Sistema libre: $\psi_1(t) = e^{(F-V)t}$, $\psi'_1(t) = (F - V)\psi_1(t)$, $\psi_1(0) = I$
- F libre, $Vx(t)$ forzada: $\psi_2(t) = e^{Ft}$, $\psi'_2(t) = F\psi_2(t)$, $\psi_2(0) = I$
- V libre, $Fx(t)$ forzada: $\psi_3(t) = e^{-Vt}$, $\psi'_3(t) = -V\psi_3(t)$, $\psi_3(0) = I$

El número básico de reproducción se expresa como el producto de la tasa de infecciones secundarias por el tiempo medio esperado del periodo de infección [22].

Un modelo más general, sería un número de individuos infecciosos x_0 , con valor no negativo, en una población que se encuentre en un equilibrio libre de infección, esto es, sin que se produzcan infecciones secundarias ($F = 0$).

$$x' = -Vx, \quad x(0) = x_0 \quad (2.6)$$

La solución a la ecuación anterior $\Psi(t, x_0)$ integrada desde 0 hasta ∞ nos da el tiempo medio esperado del periodo de infección.

$$\int_0^{\infty} \Psi(t, x_0) dt = \int_0^{\infty} e^{-Vt} x_0 dt = V^{-1} x_0 \quad (2.7)$$

La identidad anterior es válida ya que V es una matriz de estabilidad, es decir, todos sus valores propios tienen parte real negativa, lo que implica que la matriz fundamental $e^{-Vt} \rightarrow 0$ cuando $t \rightarrow \infty$, lo que garantiza por otra parte la existencia de la inversa de V .

Demostración:

Si la matriz V es no singular y estable entonces $\int_0^{\infty} e^{-Vt} dt = V^{-1}$

Sea $\psi(t) = e^{-Vt} \rightarrow \psi'(t) = -Ve^{-Vt} = -V\psi(t) \rightarrow \psi(t) = -V^{-1}\psi'(t)$

Por lo tanto, tenemos lo siguiente:

$$\int_0^{\infty} e^{-Vt} dt = \int_0^{\infty} -V^{-1}\psi'(t) dt = -V^{-1} \left(\lim_{t \rightarrow \infty} e^{-Vt} - \psi(0) \right) = V^{-1}$$

donde $\psi(0) = I$, y hace falta que la matriz V sea estable, es decir, valores propios con parte real negativa, de forma que $e^{-Vt} \rightarrow 0$ cuanto $t \rightarrow \infty$, siendo V no singular.

La entrada (i, j) de la matriz V^{-1} se puede interpretar como el tiempo necesario para que un individuo en el compartimento infeccioso j pase al compartimento infeccioso i .

Para la matriz F la entrada (i, j) es la tasa de aparición de infecciones secundarias en el compartimento i producidas por el compartimento j [22]. En la siguiente ecuación se muestra el número esperado de infecciones secundarias producidas por un caso índice:

$$\int_0^{\infty} F\Psi(t, x_0) dt = \int_0^{\infty} F e^{-Vt} x_0 dt = FV^{-1} x_0 \quad (2.8)$$

Siguiendo la notación de Driessche y Watmough [18], la matriz $K = FV^{-1}$ es la denominada “matriz de la siguiente generación” para el sistema en equilibrio libre de enfermedad. El número básico de reproducción R_0 del modelo se define como el radio espectral de la matriz de la siguiente generación K , es decir $R_0 = \rho(K)$, siendo $\rho(K)$ el radio espectral de la matriz K .

Esta matriz K es no negativa y por lo tanto tiene un valor propio no negativo R_0 , tal que no existen otros valores propios con módulo mayor que R_0 y se tiene un vector propio asociado con R_0 no negativo. Este vector propio es la distribución de individuos infecciosos que produce el mayor número de infecciones secundarias.

3. Terminología y parámetros del modelo

3.1. Parámetros del modelo

A continuación, vamos a desglosar el significado de los parámetros que se utilizan en nuestro modelo. En lo que sigue nos referiremos a los mosquitos como “vectores” y a los ‘host’ como “humanos”, aunque es cierto que la traducción exacta de la palabra inglesa ‘host’ es anfitrión. Por tanto, en este trabajo cuando se mencione poblaciones de humanos nos estaremos refiriendo a la población anfitriona de la enfermedad.

- N : número total de la población humana.
- S : subpoblación humana que es susceptible de infección.
- I : subpoblación humana infecciosa.
- T : número total de la población vector.
- M : subpoblación vector que es susceptible de infección.
- V : subpoblación vector infecciosa.
- $B(N)$: tasa de nacimiento no lineal de humanos.
- $F(T)$: tasa de nacimiento no lineal de vectores.
- μ : tasa de mortalidad humanos.
- ε : tasa de mortalidad vectores.
- b : cantidad de contactos per cápita de los vectores sobre los humanos.
- α : probabilidad de transmisión de humano infeccioso a vector no infeccioso.
- β : probabilidad de transmisión de vector infeccioso a humano no infeccioso.
- d : tasa de muerte de humano infeccioso a causa de la enfermedad.
- γ : tasa de recuperación de humano infeccioso.
- W : subpoblación de humanos vacunados.
- $u(t)$: función de vacunación.

En los siguientes apartados, 3.2 y 3.3, vamos a introducir la estrategia de vacunación $u(t)$ elegida para nuestro modelo y las ecuaciones utilizadas para la formulación del crecimiento poblacional de ambas poblaciones (humanos y vectores).

3.2. Estrategia de vacunación

Desde un punto de vista médico o económico, la eficacia de una vacuna se mide en función del éxito en la supresión de síntomas clínicos, pero desde un punto de vista epidemiológico, lo que cuenta es la reducción de individuos infecciosos y susceptibles de infección.

Se trata de elegir una función de control cuyo objetivo sea disminuir apropiadamente la subpoblación de humanos susceptibles de contraer la enfermedad, consiguiendo que la proporción de la población de humanos infecciosos, en un futuro, quede minimizada.

El objetivo principal de la vacunación es ofrecer una inmunidad de larga duración al individuo, evitando tanto la transmisión de la enfermedad como la propia enfermedad.

A continuación, vamos a citar brevemente las principales estrategias de vacunación existentes y su utilidad en nuestro modelo de humanos y mosquitos [1]:

- Vacunación pediátrica: su objetivo se centra en reducir la prevalencia de una enfermedad endémica, potencialmente peligrosa para las personas (como el sarampión, las paperas, la rubeola, etc.), mediante la vacunación de una fracción de recién nacidos o niños muy pequeños.
- Vacunación de fauna silvestre: esta estrategia de vacunación busca reducir la subpoblación de vectores susceptibles.
En la práctica, al tratar en nuestro modelo con vectores (mosquitos), resulta ineficaz tratar de vacunar a una fracción de su población debido a la ambigüedad en el tamaño de la población de vectores existentes y a su elevada tasa de natalidad.
- Vacunación aleatoria: ésta se produce cuando hay riesgo potencial de un brote epidémico. Su objetivo, a corto plazo, es reducir la población de humanos susceptibles mediante la vacunación de una fracción de la población.
La vacunación se detiene cuando la subpoblación de susceptibles llega a cero. Esta será la estrategia que seguiremos en este trabajo, ya que nos permite reducir rápidamente la subpoblación de humanos susceptibles. Esto también nos facilita controlar la epidemia evitando que aumenten exponencialmente los casos de humanos infecciosos.
- Vacunación basada en la edad: se centra en el estudio de los efectos de la vacuna para individuos de diferentes edades y su eficacia en la inmunidad de cara a la enfermedad.

Como acabamos de mencionar, se utilizará la estrategia de vacunación aleatoria en este trabajo. Por tanto, tendremos que añadir una vacunación dependiente del número de humanos susceptibles (S) en las ecuaciones diferenciales del modelo epidémico de la referencia [4]. Esto nos permite conocer el número de individuos que pasarán de la población de susceptibles a la de vacunados. El término a incluir es el siguiente:

$$u(t) = gS(t) \quad (3.1)$$

donde los valores del parámetro de control g son no negativos y garantizan que la población de humanos vacunados $W(t)$ es no negativa para todo instante de tiempo.

Esto implica añadir una nueva ecuación diferencial al modelo [4], esta ecuación sería la correspondiente a la subpoblación de humanos vacunados $W'(t)$. Nos quedan finalmente las siguientes ecuaciones para las poblaciones de humanos susceptibles y vacunados:

$$\begin{aligned} S'(t) &= B(N)N - \mu S - b\beta VS + \gamma I - u(t) \\ W'(t) &= u(t) - \mu \cdot W \end{aligned}$$

donde S' y W' se refieren a la primera derivada respecto al tiempo de las poblaciones de humanos susceptibles y vacunados respectivamente.

3.3 Formulación del modelo poblacional

En este apartado vamos a proceder a formular el modelo general en el que se van a basar nuestras poblaciones. Cabe destacar que en este apartado no se tiene en cuenta la mortalidad debida a la enfermedad en la subpoblación de humanos infecciosos ni en las subpoblaciones de mosquitos.

Consideramos que los tamaños de las diferentes poblaciones (humanos y vectores) son variables y están descritos por tasas de nacimiento no lineales y tasas de mortalidad lineales [23]. En ausencia de enfermedad se asume que el tamaño de las poblaciones de humanos (N) y vectores (T) varía de acuerdo a las siguientes ecuaciones diferenciales de crecimiento poblacional:

$$N' = B(N)N - \mu N \quad (3.2)$$

$$T' = F(T)T - \varepsilon T \quad (3.3)$$

donde μ y ε son las tasas de mortalidad de humanos y vectores respectivamente; $B(N)$ y $F(T)$ son las tasas de nacimiento de humano y vector respectivamente. Refiriéndonos mediante ' a la primera derivada respecto al tiempo.

Las tasas de nacimiento para las poblaciones han de cumplir las siguientes condiciones:

- $B(N) > 0 ; F(T) > 0 .$
- $B(N), F(T)$ han de ser continuamente diferenciables y $B'(N), F'(T) < 0 .$
- $B(0^+) > \mu > B(\infty) ; F(0^+) > \varepsilon > F(\infty) .$

Se utilizarán las siguientes funciones para cada población, que satisfacen las tres condiciones citadas anteriormente, y son comúnmente conocidas con el nombre de funciones Ricker [24].

$$B(N) = c_1 \cdot e^{-a_1 N} \quad (3.4)$$

$$F(T) = c_2 \cdot e^{-a_2 T} \quad (3.5)$$

donde c_1, c_2, a_1 y a_2 son constantes y deben cumplir $c_1 > \mu ; c_2 > \varepsilon ; a_1 > 0 ; a_2 > 0 .$

Esta función nos ofrece un modelo poblacional consistente, ya que tiene en cuenta el tamaño de las diferentes poblaciones y evita que se produzca un crecimiento incontrolado de las mismas. Asimismo, también se evita la aparición de resultados incoherentes, como por ejemplo, valores negativos de poblaciones.

4. Modelo epidémico bajo estudio

Con todo esto ya podemos formular el sistema de ecuaciones del modelo sobre el cual vamos a trabajar [4]:

$$\left\{ \begin{array}{l} S' = \frac{dS(t)}{dt} = B(N)N - \mu S - b\beta VS + \gamma I - u(t), \quad S(0) = S_0 \geq 0 \\ I' = \frac{dI(t)}{dt} = b\beta VS - (\mu + \gamma + d)I, \quad I(0) = I_0 \geq 0 \\ M' = \frac{dM(t)}{dt} = F(T)T - \varepsilon M - b\alpha IM, \quad M(0) = M_0 \geq 0 \\ V' = \frac{dV(t)}{dt} = b\alpha IM - \varepsilon V, \quad V(0) = V_0 \geq 0 \\ W' = \frac{dW(t)}{dt} = u(t) - \mu W, \quad W(0) = W_0 \geq 0 \end{array} \right. \quad (4.1)$$

donde S , I , M , V y W son, respectivamente, las subpoblaciones de humano susceptible, humano infeccioso, vector susceptible, vector infeccioso y humano vacunado. Siendo N la suma de las subpoblaciones de humano ($N = S + I + W$) y T la suma de las subpoblaciones de vectores ($T = M + V$). $B(N)$ y $F(T)$ son las ya mencionadas funciones Ricker, y los demás parámetros ($\mu, \varepsilon, d, \alpha, \beta, \gamma, b, u(t)$) se corresponden con los parámetros ya mencionados en el apartado 3.1 de este trabajo.

Sumando $S' + I' + W'$ y $M' + V'$ obtenemos las ecuaciones diferenciales que gobiernan el crecimiento de las subpoblaciones de humanos y de vectores:

$$N' = B(N)N - \mu N - dI \quad (4.2)$$

$$T' = F(T)T - \varepsilon T \quad (4.3)$$

Como podemos observar la ecuación para la población de humanos N' en nuestro modelo (4.2) varía respecto a la ecuación del modelo general (3.2) para N' en el término $-dI$. Esto es debido a que, en el modelo bajo estudio de este trabajo, se tiene en cuenta la mortalidad debida a la enfermedad en la subpoblación de humanos infectados, viéndose esta reflejada en el término $-dI$ presente en la ecuación diferencial de la subpoblación de humanos infecciosos (4.1).

A continuación, para poder apreciar con mayor claridad las relaciones entre las diferentes poblaciones, se muestra el diagrama de transferencia de nuestro modelo epidémico de humanos y vectores.

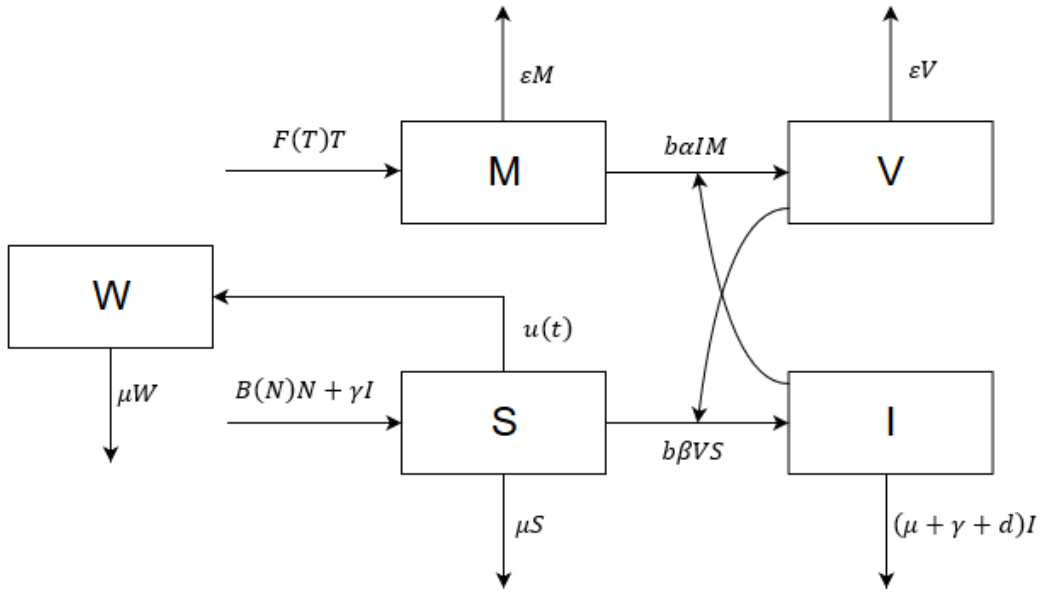


Figura 1: Diagrama de transferencia del modelo epidémico bajo estudio.

Este modelo es capaz de describir dinámicas como la malaria entre humanos y mosquitos o el WNV (West Nile Virus) entre aves y mosquitos. Como se verá más adelante, en el apartado 5.1, nos centraremos en la enfermedad de la malaria para elegir los parámetros del modelo a utilizar en las simulaciones.

En el siguiente apartado se procede a calcular el número básico de reproducción R_0 , ya que éste depende del valor utilizado del parámetro de control g presente en la función de vacunación.

4.1. Cálculo del número básico de reproducción

Para hallar el número básico de reproducción R_0 de nuestro sistema utilizamos la notación de Driessche y Watmough explicada en el apartado 2.3 de este trabajo. Por lo tanto, a partir de las ecuaciones de nuestro modelo (4.1), obtenemos las siguientes funciones para la tasa de aparición de infecciones secundarias (\mathcal{F}) y para la tasa de transferencia de individuos (\mathcal{V}).

$$\mathcal{F} = \begin{pmatrix} \mathcal{F}_{I'} \\ \mathcal{F}_{V'} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} b\beta VS \\ b\alpha IM \end{pmatrix}$$

$$\mathcal{V} = \begin{pmatrix} \mathcal{V}_{I'} \\ \mathcal{V}_{V'} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} (\mu + \gamma + d)I \\ \varepsilon V \end{pmatrix}$$

Se tiene en cuenta la aproximación $N = S + I + W = \left(1 + \frac{g}{\mu}\right)S = N^c$, de donde obtenemos la relación $S = \frac{\mu N^c}{(\mu + g)}$, y la aproximación $T = M + V = M = T^c$, siendo respectivamente N^c y T^c la población de humanos y vectores en el punto de equilibrio libre de enfermedad.

Finalmente obtenemos las siguientes matrices:

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j} = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{F}_{I'}}{\partial I} & \frac{\partial \mathcal{F}_{I'}}{\partial V} \\ \frac{\partial \mathcal{F}_{V'}}{\partial I} & \frac{\partial \mathcal{F}_{V'}}{\partial V} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & b\beta \frac{\mu N^c}{(\mu+g)} \\ b\alpha T^c & 0 \end{pmatrix}$$

$$V = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j} = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{V}_{I'}}{\partial I} & \frac{\partial \mathcal{V}_{I'}}{\partial V} \\ \frac{\partial \mathcal{V}_{V'}}{\partial I} & \frac{\partial \mathcal{V}_{V'}}{\partial V} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \mu + \gamma + d & 0 \\ 0 & \varepsilon \end{pmatrix}$$

Calculamos la matriz inversa de V y el resultado de multiplicar las matrices FV^{-1} :

$$FV^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \frac{b\beta\mu N^c}{\varepsilon(\mu+g)} \\ \frac{b\alpha T^c}{\mu+\gamma+d} & 0 \end{pmatrix}$$

Siguiendo la notación utilizada en el apartado 2.3 y en la referencia [18], obtenemos que el número básico de reproducción R_0 es:

$$R_0 = \rho(FV^{-1}) = \sqrt{\frac{b^2\alpha\beta\mu N^c T^c}{\varepsilon(\mu + \gamma + d)(\mu + g)}} \quad (4.4)$$

El valor de esta ecuación es de vital importancia ya que, nos indica el número total de casos secundarios que se producirán en una población de humanos a partir de un único vector infeccioso.

Un individuo infeccioso será reemplazado por menos de un nuevo caso infeccioso si se obtiene $R_0 < 1$ al sustituir los valores de los parámetros en la ecuación (4.4). Mientras que si se obtiene un valor de $R_0 > 1$ nos indicará que un individuo infeccioso será reemplazado por más de un nuevo caso infeccioso, propagándose por tanto la enfermedad en las poblaciones.

En esta ecuación cabe destacar la importancia del parámetro de control g de la vacunación ya que, si realizamos dos simulaciones con los mismos parámetros diferenciándose únicamente en el valor de g obtendremos resultados de R_0 distintos. Por ejemplo, podemos tener para $g_1 \rightarrow R_0 > 1$ y para $g_2 \rightarrow R_0 < 1$, siendo $g_2 > g_1$.

Nótese que aumentando el valor del parámetro de control g se reduce el número básico de reproducción para la misma β (coeficiente de transmisión de la enfermedad) manteniendo inalterados el resto de los parámetros. Es decir, el número básico de reproducción crítico igual a la unidad, que se alcanza para una β crítica en ausencia de vacunación ($g = 0$), se alcanzaría para una β superior $\beta = \beta(g)$, siendo $g \neq 0$. Obsérvese que la función R_0 es estrictamente decreciente con el parámetro de control g , no obstante, se razona más adelante que los valores que g puede tomar se encuentran en el intervalo $[0,1]$.

Por lo tanto, se llega a la conclusión de que utilizando los mismos parámetros para el modelo se obtiene un valor de R_0 menor al utilizar valores del parámetro de control cada vez mayores.

4.2. Puntos de equilibrio

En este apartado se calcularán analíticamente los diferentes puntos de equilibrio existentes en nuestro modelo, para ello primero se hallarán los puntos de equilibrio libres de enfermedad y más adelante los infecciosos.

Para poder hallarlos igualamos a cero las ecuaciones de nuestro sistema (4.1), teniendo en cuenta la vacunación $u(t) = gS(t)$ a la hora de calcularlos.

Vamos a utilizar la siguiente notación, para que se aprecien con mejor claridad los diferentes puntos de equilibrio:

$$P_i = (S, I, M, V, W)$$

donde P_i hace referencia al punto de equilibrio i -ésimo y (S, I, M, V, W) hace referencia a las diferentes subpoblaciones de acuerdo a la notación utilizada.

A continuación, se resolverá analíticamente el siguiente sistema de ecuaciones para hallar los diferentes puntos de equilibrio existentes:

$$\begin{cases} B(N)N - \mu S - b\beta VS + \gamma I - gS = 0 \\ b\beta VS - (\mu + \gamma + d)I = 0 \\ F(T)T - \varepsilon M - b\alpha IM = 0 \\ b\alpha IM - \varepsilon V = 0 \\ gS - \mu W = 0 \end{cases} \quad (4.5)$$

Mediante este sistema se hallarán, por un lado, los puntos de equilibrio libres de enfermedad y, por otro lado, los puntos de equilibrio infecciosos.

4.2.1. Puntos de equilibrio libres de enfermedad

El punto de equilibrio más simple es aquel en el que no tenemos poblaciones. Es decir, siendo $S = I = M = V = W = 0 \rightarrow P_0 = (0,0,0,0,0)$.

Los puntos de equilibrio libres de enfermedad se producen cuando se anulan las subpoblaciones de infecciosos $I = V = 0$. Por lo tanto, tendríamos las siguientes ecuaciones:

$$\begin{cases} B(N)N - (\mu + g)S = 0 \\ F(T)T - \varepsilon M = 0 \\ gS - \mu W = 0 \end{cases} \quad (4.6)$$

Para la primera ecuación del sistema (4.6) sustituimos el valor de $B(N)$ por su función Ricker (3.4), teniendo en cuenta que $N = S + I + W = S + W = \left(1 + \frac{g}{\mu}\right)S = N^c$, donde N^c satisface $B(N^c) = \mu$.

Realizamos los siguientes cálculos:

$$c_1 \cdot e^{-a_1 N^c} N^c - \mu N^c = 0 \rightarrow e^{-a_1 N^c} = \frac{\mu}{c_1} \rightarrow N^c = -\frac{1}{a_1} \ln\left(\frac{\mu}{c_1}\right) \geq 0$$

Para que tengamos subpoblaciones con valores positivos necesariamente el $\ln\left(\frac{\mu}{c_1}\right)$ ha de ser negativo. Por lo tanto, se tiene que cumplir que $c_1 > \mu$ y que $a_1 > 0$.

Para la segunda ecuación del sistema (4.6) realizamos el mismo procedimiento, sustituimos el valor de $F(T)$ por su función Ricker correspondiente (3.5), teniendo en cuenta que $T = M + V = M = T^c$, donde T^c satisface $F(T^c) = \varepsilon$.

$$c_2 \cdot e^{-a_2 T^c} T^c - \varepsilon T^c = 0 \rightarrow e^{-a_2 T^c} = \frac{\varepsilon}{c_2} \rightarrow T^c = -\frac{1}{a_2} \ln\left(\frac{\varepsilon}{c_2}\right) \geq 0$$

Siguiendo el mismo planteamiento, se tiene que cumplir que $c_2 > \varepsilon$ y que $a_2 > 0$.

Estos resultados concuerdan con las condiciones que debía cumplir nuestro modelo poblacional y que se encuentran citadas en el apartado 3.3 de este trabajo.

Por lo tanto, obtenemos finalmente los siguientes puntos de equilibrio libres de enfermedad:

$$P_0 = (0,0,0,0,0), \quad P_1 = \left(\frac{\mu N^c}{(\mu+g)}, 0,0,0, \frac{g N^c}{(\mu+g)}\right)$$

$$P_2 = (0,0, T^c, 0,0), \quad P_3 = \left(\frac{\mu N^c}{(\mu+g)}, 0, T^c, 0, \frac{g N^c}{(\mu+g)}\right)$$

donde P_0 representa la ausencia de poblaciones, P_1 únicamente población humana (tanto susceptible como vacunada) en el equilibrio, P_2 únicamente población vector susceptible en el equilibrio y P_3 representa la coexistencia de poblaciones de humanos (tanto susceptibles como vacunados) y de vectores susceptibles en el equilibrio.

Ahora que ya conocemos los diferentes puntos de equilibrio libres de enfermedad, vamos a estudiar las condiciones bajo las cuales se alcanzarían dichos puntos. Para ello vamos a utilizar el cambio de variables $N = S + I + W = I + (1 + \frac{g}{\mu})S$ y $T = M + V$ en nuestro modelo (4.1). Tras unos cálculos, obtenemos el siguiente sistema de ecuaciones:

$$\begin{cases} N' = S' + I' + W' = B(N)N - \mu N - dI \\ I' = b\beta V(N - I) \frac{\mu}{(\mu + g)} - (\mu + \gamma + d)I \\ T' = M' + V' = F(T)T - \varepsilon T \\ V' = b\alpha I(T - V) - \varepsilon V \\ W' = g(N - I) - (\mu + g)W \end{cases} \quad (4.7)$$

- Sí $B(0^+) \leq \mu$ y $F(0^+) \leq \varepsilon$ entonces el equilibrio límite P_0 del sistema sería global y asintóticamente estable en \mathbb{R}_+^5 .

Demostración:

A partir de las ecuaciones primera y tercera del sistema (4.7) y cumpliendo las condiciones $B(0^+) \leq \mu$ y $F(0^+) \leq \varepsilon$ llegamos al único punto de equilibrio P_0 , ya que, tenemos $N(t) \rightarrow 0$ y $T(t) \rightarrow 0$ según $t \rightarrow +\infty$.

El sistema limitante de (4.7) sería por tanto:

$$\begin{cases} I' = -b\beta VI \frac{\mu}{(\mu + g)} - (\mu + \gamma + d)I \\ V' = -b\alpha IV - \varepsilon V \end{cases} \quad (4.8)$$

Para cualquier $t \geq 0$, tenemos que $I' \leq -(\mu + \gamma + d)I < 0$ y $V' \leq -\varepsilon V < 0$, siendo el único equilibrio $(0,0)$ del sistema (4.8) global y asintóticamente estable.

Podemos concluir, bajo estas condiciones, que el equilibrio límite P_0 del sistema de nuestro modelo (4.7) es global y asintóticamente estable en \mathbb{R}_+^5 .

- Sí $B(0^+) \leq \mu$ y $F(0^+) > \varepsilon$ entonces el equilibrio límite P_2 del sistema sería global y asintóticamente estable en \mathbb{R}_+^5 .

Demostración:

A partir de las ecuaciones primera y tercera del sistema (4.7) y cumpliendo las condiciones $B(0^+) \leq \mu$ y $F(0^+) > \varepsilon$, llegamos a dos puntos de equilibrio P_0 y P_2 , ya que tenemos que $N(t) \rightarrow 0$ y $T(t) \rightarrow T^c$ (siempre y cuando $T(0) \neq 0$) según $t \rightarrow +\infty$.

El sistema limitante sería en este caso;

$$\begin{cases} I' = -b\beta VI \frac{\mu}{(\mu + g)} - (\mu + \gamma + d)I \\ V' = b\alpha I(T^c - V) - \varepsilon V \end{cases} \quad (4.9)$$

Para cualquier $t \geq 0$ tenemos que $I' \leq -(\mu + \gamma + d)I < 0$, esto implica que el número de humanos infecciosos I disminuye con el tiempo, teniendo así que $V' = b\alpha I(T^c - V) - \varepsilon V < 0$ en el límite. Por lo tanto, el único equilibrio $(0,0)$ del sistema (4.9) sería global y asintóticamente estable.

Podemos concluir, bajo estas condiciones, que el equilibrio límite P_2 del sistema de nuestro modelo (4.7) es global y asintóticamente estable en \mathbb{R}_+^5 .

- Sí $B(0^+) > \mu$ y $F(0^+) \leq \varepsilon$ entonces el equilibrio límite P_1 del sistema sería global y asintóticamente estable en \mathbb{R}_+^5 .

Demostración:

De forma análoga al caso anterior, utilizando las ecuaciones primera y tercera del sistema (4.7) llegamos a dos puntos de equilibrio P_0 y P_1 , ya que tenemos $N(t) \rightarrow N^c$ (siempre y cuando $N(0) \neq 0$) y $T(t) \rightarrow 0$ según $t \rightarrow +\infty$.

El sistema limitante de (4.7) sería en este caso;

$$\begin{cases} I' = b\beta V(N^c - I) \frac{\mu}{(\mu + g)} - (\mu + \gamma + d)I \\ V' = -b\alpha IV - \varepsilon V \end{cases} \quad (4.10)$$

Para cualquier $t \geq 0$, tenemos que $V' \leq -\varepsilon V < 0$, esto implica que el número de vectores infecciosos V disminuye con el tiempo, teniendo así que $I' < 0$ en el límite. Por lo tanto, el único equilibrio $(0,0)$ del sistema (4.10) sería global y asintóticamente estable.

Podemos concluir por tanto, que bajo estas condiciones el equilibrio límite P_1 del sistema de nuestro modelo (4.7) es global y asintóticamente estable en \mathbb{R}_+^5 .

- Para el caso en el que tengamos $B(0^+) > \mu$ y $F(0^+) > \varepsilon$ nuestro sistema podría tener en el límite cualquiera de los cuatro mencionados anteriormente (P_0, P_1, P_2 y P_3).

A continuación, vamos a estudiar como es el equilibrio de nuestro modelo libre de enfermedad para valores de R_0 mayores y menores que la unidad suponiendo que tengamos $B(0^+) > \mu$ y $F(0^+) > \varepsilon$.

Para ello vamos a utilizar el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales, que es equivalente al de nuestro modelo (4.1).

$$\begin{cases} S' = B(N)N - (\mu + g)(N - I - W) - b\beta VS + \gamma I \\ I' = b\beta V(N - I - W) - (\mu + \gamma + d)I \\ M' = F(T)T - b\alpha IM - \varepsilon(T - V) \\ V' = b\alpha IM - \varepsilon V \\ W' = g(N - I) - (\mu + g)W \end{cases} \quad (4.11)$$

Evaluando el Jacobiano del sistema (4.11) respecto al punto de equilibrio P_3 , obtenemos el siguiente valor para el Jacobiano $J_{P_3}(S, I, M, V, W)$:

$$\begin{pmatrix} B'(N^c)N^c & B'(N^c)N^c + \mu + \gamma + g & 0 & -kb\beta N^c & B'(N^c)N^c + \mu + g \\ 0 & -(\mu + \gamma + d) & 0 & kb\beta N^c & 0 \\ 0 & -b\alpha T^c & F'(T^c)T^c & F'(T^c)T^c + \varepsilon & 0 \\ 0 & b\alpha T^c & 0 & -\varepsilon & 0 \\ 0 & -g & 0 & 0 & -(\mu + g) \end{pmatrix}$$

donde la variable $k = \frac{\mu}{\mu + g}$

Su ecuación característica está dada por:

$$(B'(N^c)N^c - \lambda)(F'(T^c)T^c - \lambda)(\lambda + \mu + g)[(\lambda + x)(\lambda + \varepsilon) - \varepsilon x(R_0)^2] = 0$$

donde $x = \mu + \gamma + d$.

Los autovalores del sistema son:

$$\lambda_1 = B'(N^c)N^c < 0$$

$$\lambda_2 = F'(T^c)T^c < 0$$

$$\lambda_3 = -(\mu + g) < 0$$

$$\lambda_{4,5} = \frac{-(\varepsilon + x) \pm \sqrt{(\varepsilon + x)^2 - 4\varepsilon x(1 - (R_0)^2)}}{2}$$

$$\lambda_4 \lambda_5 = \varepsilon x(1 - (R_0)^2)$$

Los autovalores λ_1 y λ_2 son siempre negativos, ya que al sustituir $B(N^c)$ y $F(T^c)$ por su valor mediante la función Ricker y posteriormente derivar obtenemos un signo negativo en las ecuaciones. El autovalor λ_3 es siempre negativo.

En función del valor del número básico de reproducción R_0 , tendremos dos posibilidades para la estabilidad de nuestro punto de equilibrio P_3 .

Por un lado, al tener valores de $R_0 > 1$ obtenemos que el producto de los autovalores $\lambda_4 \lambda_5 < 0$. Esto implica que la parte real de un autovalor de nuestra matriz Jacobiana es positiva, por tanto, el punto de equilibrio P_3 es hiperbólicamente inestable.

Por otro lado, si sustituimos en las ecuaciones de los autovalores λ_4 y λ_5 el valor de R_0 correspondiente a $R_0 < 1$ obtenemos que $\lambda_4 < 0$ y $\lambda_5 < 0$. Esto implica que todos los autovalores de la matriz Jacobiana tienen parte real negativa y por tanto, el punto de equilibrio P_3 es global y asintóticamente estable.

Demostración:

Para cualquier $t \geq 0$ tenemos que $S(t) \leq N^c$ y que $M(t) \leq T^c$, por lo tanto:

$$\begin{cases} I' \leq b\beta V N^c - (\mu + \gamma + d)I \\ V' \leq b\alpha I T^c - \varepsilon V \end{cases} \quad (4.12)$$

Como $R_0 < 1$, tenemos que $I(t) \rightarrow 0$ y que $V(t) \rightarrow 0$ según $t \rightarrow +\infty$, además el equilibrio del sistema (4.12) es asintóticamente estable. Podemos concluir por tanto, que bajo estas condiciones, si $R_0 < 1$, el equilibrio límite P_3 del sistema de nuestro modelo (4.1) es global y asintóticamente estable.

4.2.2. Puntos de equilibrio con infección

A continuación, vamos a proceder a hallar los puntos de equilibrio que presentan subpoblaciones infecciosas. Para que haya un equilibrio estos puntos deben satisfacer el sistema de ecuaciones (4.5), que se encuentra en el apartado 4.2 de este trabajo. En lo que sigue nos referiremos a las ecuaciones que se encuentran en este sistema.

Si sumamos las ecuaciones diferenciales para los vectores del sistema (4.5) obtenemos $F(T) = \varepsilon$, siendo $F(0^+) > \varepsilon$, $F(\infty) < \varepsilon$ y $F'(T) < 0$. Por lo tanto, la única raíz positiva es $T = T^c$.

Teniendo en cuenta que $N = S + I + W$ y sumando las ecuaciones para los humanos del sistema (4.5) obtenemos lo siguiente:

$$S = \frac{(\mu + d - B(N))N}{d}, \quad I = \frac{(B(N) - \mu)N}{d} \quad (4.13)$$

donde $\mu < B(N) < \mu + d$ para asegurarnos que $S, I > 0$. Teniendo en cuenta el valor de la ecuación para $B(N)$, ecuación (3.4), llegamos a la siguiente relación equivalente $z < N < N^c$, donde $z = \frac{-1}{a_1} \ln \left(\frac{\mu+d}{c_1} \right)$.

Mediante sustitución de las ecuaciones (4.13) en el sistema (4.5) obtenemos:

$$M = T^c - V, \quad V = \frac{(\mu + d + \gamma)(B(N) - \mu)}{b\beta(\mu + d - B(N))} \quad (4.14)$$

Tras unos cálculos se obtiene finalmente las siguientes ecuaciones:

$$f(N) = (\mu + d + \gamma)[(B(N) - \mu)Nb\alpha + d\varepsilon] - T^c b^2 \alpha \beta (\mu + d - B(N))N = 0 \quad (4.15)$$

$$f'(N) = [(\mu + d + \gamma)b\alpha + T^c b^2 \alpha \beta]B'(N)N - \frac{(\mu + d + \gamma)\varepsilon d}{N} < 0 \quad (4.16)$$

donde $f'(N) < 0$ ya que la derivada de $B(N)$ da un valor negativo.

Para hallar las posibles soluciones del sistema (4.5), sustituimos el valor del rango de soluciones de poblaciones positivas (z, N^c) en la ecuación (4.15).

$$f(z) = \begin{cases} (\mu + d + \gamma)d[\varepsilon + b\alpha z] > 0, & \text{si } B(0^+) > (\mu + d) \\ (\mu + d + \gamma)d\varepsilon > 0, & \text{si } B(0^+) \leq (\mu + d) \end{cases} \quad (4.17)$$

$$f(N^c) = (\mu + d + \gamma)d\varepsilon(1 - R_0) \quad (4.18)$$

Observando la ecuación (4.18), para valores del número de reproducción $R_0 < 1$, obtenemos $f(N^c) > 0$. Por lo tanto, no tenemos una raíz positiva en el intervalo (z, N^c) , lo que implica que nuestro sistema no presenta un equilibrio positivo de poblaciones de infecciosos.

Para valores de $R_0 > 1$ obtenemos que $f(N^c) < 0$, esto implica que nuestro sistema tiene una única raíz positiva en el intervalo (z, N^c) . Por lo tanto, tendremos un único punto de equilibrio que vendrá dado por $P_4 = (S^*, I^*, M^*, V^*, W^*)$, donde S^*, I^*, M^*, V^* y W^* son respectivamente:

$$S^* = \frac{(\mu + d - B(N^*))N^*}{d}, \quad I^* = \frac{(B(N) - \mu)N^*}{d}, \quad W^* = \frac{g(\mu + d - B(N^*))N^*}{\mu d}$$

$$M^* = T^c - V^*, \quad V^* = \frac{(\mu + d + \gamma)(B(N^*) - \mu)}{b\beta(\mu + d - B(N^*))}$$

siendo N^* la única raíz de la ecuación (4.15) en el intervalo $[z, N^c]$.

Cabe destacar que el resultado de las diferentes subpoblaciones en el equilibrio depende del valor utilizado para el parámetro de control g presente en la función de vacunación explicada en el apartado 3.2. Por lo tanto, tendremos distintos valores de las poblaciones en el equilibrio dependiendo de si tenemos vacunación ($g \neq 0$) o si no la tenemos ($g = 0$) en nuestro modelo.

5. Parámetros y simulaciones

5.1 Parámetros utilizados

En este apartado vamos a introducir los valores utilizados para los diferentes parámetros del modelo epidémico bajo estudio, sistema (4.1), incluyendo también sus condiciones iniciales de subpoblaciones. Para ello nos hemos basado en la enfermedad de la malaria, que es una enfermedad transmitida por medio de los mosquitos a los seres humanos.

A continuación se muestran los valores utilizados para cada parámetro de nuestro modelo epidémico junto con su respectiva justificación hallada en la bibliografía. Los parámetros numéricos del modelo se dan en $días^{-1}$.

a) Los valores para las tasas de mortalidad de humano y vector utilizadas en nuestro modelo son las siguientes:

- Tasa de mortalidad de humano (μ) :
La esperanza de vida de una persona en España en el año 2017 según los indicadores demográficos básicos que publica el INE (Instituto nacional de estadística) [25] era de 83,09 años. Por lo tanto, vamos a hacer una aproximación de la esperanza de vida fijándola a 83 años.

Esto implica que la tasa de mortalidad por día es igual al siguiente valor:

$$\mu = \frac{1}{83 \cdot 365} \approx 3.30 \cdot 10^{-5}$$

- Tasa de mortalidad de vector (ε) :
Existen más de dos mil especies de mosquitos, pero en general, la esperanza de vida de un mosquito se encuentra entre una semana y un mes. Supondremos que su esperanza de vida media es de dos semanas, esto implica el siguiente valor para la tasa de mortalidad por día del vector:

$$\varepsilon = \frac{1}{2 \cdot 7} \approx 7.14 \cdot 10^{-2}$$

b) Tras consultar la bibliografía [26,27,28,29], se han fijado los siguientes valores para la probabilidad de transmisión de humano infeccioso a vector no infeccioso (α) y para la probabilidad de transmisión de vector infeccioso a humano no infeccioso (β).

$$\alpha = 0.50$$

$$\beta = 0.50$$

Estos valores hacen alusión, como ya se ha comentado anteriormente, a la enfermedad infecciosa causada por la malaria. También se han hecho, en este trabajo, simulaciones variando estos dos parámetros con el objetivo de ver su incidencia en la transmisión de la enfermedad y asimismo poder tener un modelo representativo de otro tipo de enfermedades causadas por los mosquitos, como por ejemplo el virus del dengue, cuyos parámetros son $\alpha = \beta = 0.75$ [30].

c) En lo referente a la duración del contacto, asumimos para nuestro modelo que es muy corta, esto implica considerar los contactos como instantáneos. La intensidad del contacto es proporcional a la densidad de las poblaciones involucradas en el sistema.

La cantidad de contactos per cápita de los vectores sobre los humanos (b) varía en el rango $b \in (0.2, 0.8)$, según lo examinado en la bibliografía [11,28,31]. Se ha elegido el siguiente valor para la tasa de contacto:

$$b = 0.80$$

Para apreciar la incidencia de este parámetro en la propagación de la enfermedad, al igual que se ha hecho con las diferentes probabilidades de transmisión, se realizan simulaciones variando su valor.

d) En cuanto a las tasas de mortalidad de humano infeccioso (d) [32] y recuperación de humano infeccioso (γ), esta última varía en el rango $\gamma \in (0.01, 0.05)$, según la bibliografía estudiada [28,33,34]. Se han utilizado los siguientes valores:

$$d = 0.002$$

$$\gamma = 0.05$$

e) La relación entre el número de mosquitos y el número de humanos puede ser variable, se ha tomado en nuestro modelo una relación dos a uno de acuerdo con la bibliografía [28,34,35].

Por lo tanto, se han elegido las siguientes condiciones iniciales para las subpoblaciones de humanos $S(0) = 100$, $I(0) = 0$ y $W(0) = 0$. Esto implica que inicialmente toda la población de humanos es susceptible, es decir, no tenemos poblaciones de humanos infecciosos o vacunados.

Para la población de mosquitos, las condiciones iniciales elegidas son $M(0) = 199$ y $V(0) = 1$. Estos valores nos muestran la existencia de un único vector infeccioso inicialmente $V(0) = 1$, proponiendo la propagación de la enfermedad a partir de la llegada de un vector infeccioso a una población libre de enfermedad, simbolizando así la irrupción de la enfermedad en diferentes áreas debida a la migración de los vectores.

f) En lo referente a las tasas de nacimiento no lineales, es decir, $B(N)$ y $F(T)$, se eligen de acuerdo al modelo poblacional utilizado en el apartado 3.3 de este trabajo.

No obstante, para que los valores iniciales de $B(N)$ y $F(T)$ concuerden con las tasas de nacimiento de mosquitos y humanos encontradas en la bibliografía [32,36] se siguen los siguientes pasos.

Por un lado, la tasa de nacimiento de mosquitos está comprendida en el rango $F(T) \in (0.036, 42.5)$ por mosquito por día [36]. Para los humanos la tasa de fertilidad en España, según los datos publicados por la OMS para el año 2017, fue de 1.3 por persona al año [32].

Con esto elegimos c_1 , c_2 , a_1 y a_2 de forma que se cumplan las condiciones del modelo poblacional y se aproximen inicialmente $B(N)$ y $F(T)$ a sus respectivas tasas de nacimiento, consiguiendo con esto una evolución de las poblaciones realista.

$$c_1 = 0.003 \quad ; \quad a_1 = 0.01$$

$$c_2 = 0.537 \quad ; \quad a_2 = 0.01$$

g) Por último, los valores utilizados para el parámetro de control g dependerán de la simulación que se esté realizando. En los casos en que no se tenga en cuenta la vacunación en el modelo, su valor será $g = 0$.

Es importante destacar que su rango de valores es $g \in [0,1]$, esto es debido a que, si observamos las ecuaciones del modelo (4.1), el valor $g = 1$ representa la vacunación de toda la subpoblación de humanos susceptibles. Por lo tanto, no tiene sentido utilizar valores de $g > 1$.

Para mayor claridad se recogen, en la siguiente tabla (Tabla 1), los valores utilizados de los parámetros, que como ya se ha mencionado anteriormente se dan en $días^{-1}$, y las condiciones iniciales de nuestro modelo:

Notación	Descripción	Valor	Referencia
$S(0)$	Número de humanos susceptibles	100	-
$I(0)$	Número de humanos infecciosos	0	-
$M(0)$	Número de vectores susceptibles	199	-
$V(0)$	Número de vectores infecciosos	1	-
$W(0)$	Número de humanos vacunados	0	-
$B(N)$ ¹	Tasa nacimiento humano	$1.10 \cdot 10^{-3}$	[32]
$F(T)$ ¹	Tasa nacimiento vector	$7.27 \cdot 10^{-2}$	[36]
μ	Tasa mortalidad humano	$3.30 \cdot 10^{-5}$	[25]
ε	Tasa mortalidad vector	$7.14 \cdot 10^{-2}$	[36]
α	Prob. transmisión humano infeccioso-vector sano	0.50	[26-29]
β	Prob. transmisión vector infeccioso-humano sano	0.50	[26-29]
γ	Prob. recuperación humano	0.05	[28,33,34]
d	Prob. mortalidad humano infeccioso	0.002	[32]
b	Contactos per cápita	0.80	[11,28,31]
g	Vacunación	Varía	-

Tabla 1: Parámetros y condiciones iniciales del modelo epidémico bajo estudio.

¹Los valores de $B(N)$ y $F(T)$ representados en la tabla son los introducidos inicialmente en el modelo. Estos irán variando en función de la evolución de las subpoblaciones de acuerdo con las ecuaciones (3.4) y (3.5).

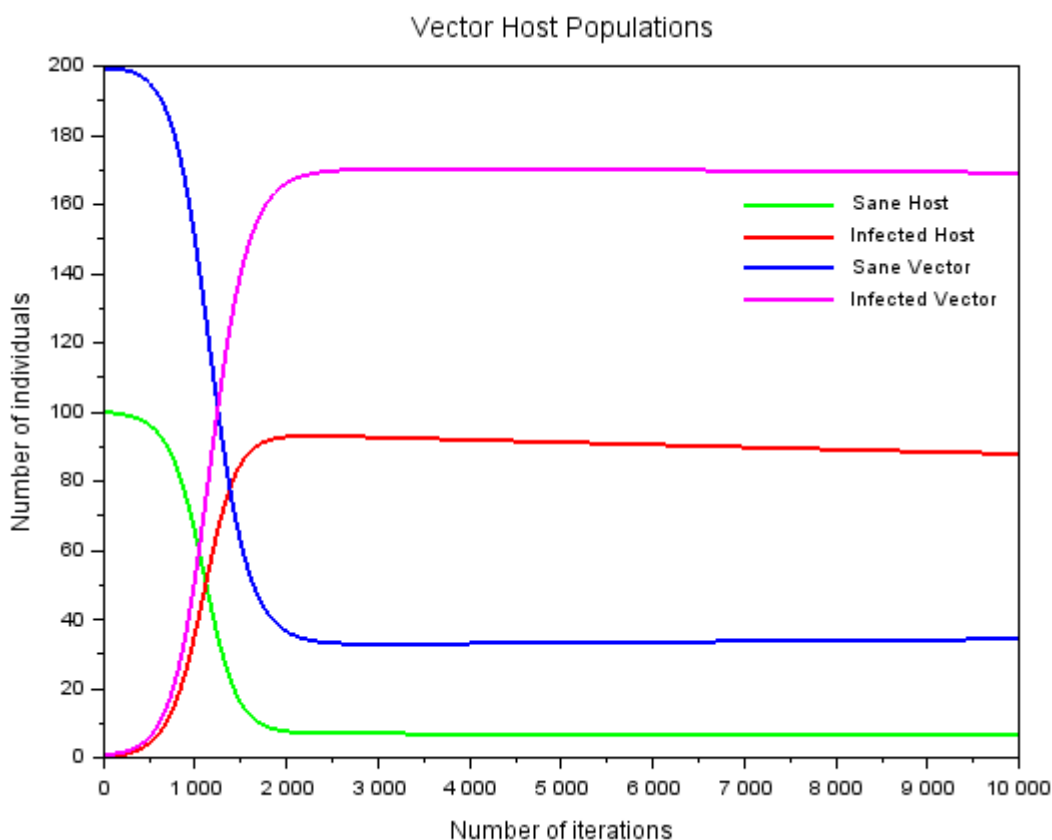
5.2. Simulaciones

Con el objetivo de obtener información relevante del modelo epidemiológico bajo estudio, se han realizado simulaciones mediante Scilab. Este software permite generar tablas o gráficas sobre la evolución del modelo en el tiempo y hacer proyecciones del número de individuos de las diferentes subpoblaciones.

Para todas las gráficas que se muestran en este trabajo, salvo que se especifique algún cambio al respecto, se ha utilizado la guía de parámetros y condiciones iniciales de la Tabla 1 y se ha utilizado un vector de tiempos ($t = 0:0.01:100$), esto implica 10^4 iteraciones. Se ha elegido este número de iteraciones para poder apreciar mejor la evolución inicial de las poblaciones en las gráficas obtenidas.

5.2.1. Evolución de las poblaciones

En la siguiente gráfica (Gráfica 1) se han utilizado los valores de la Tabla 1 y se ha resuelto el sistema de ecuaciones diferenciales del modelo (4.1), sin tener en cuenta la vacunación, es decir, siendo $g = 0$.

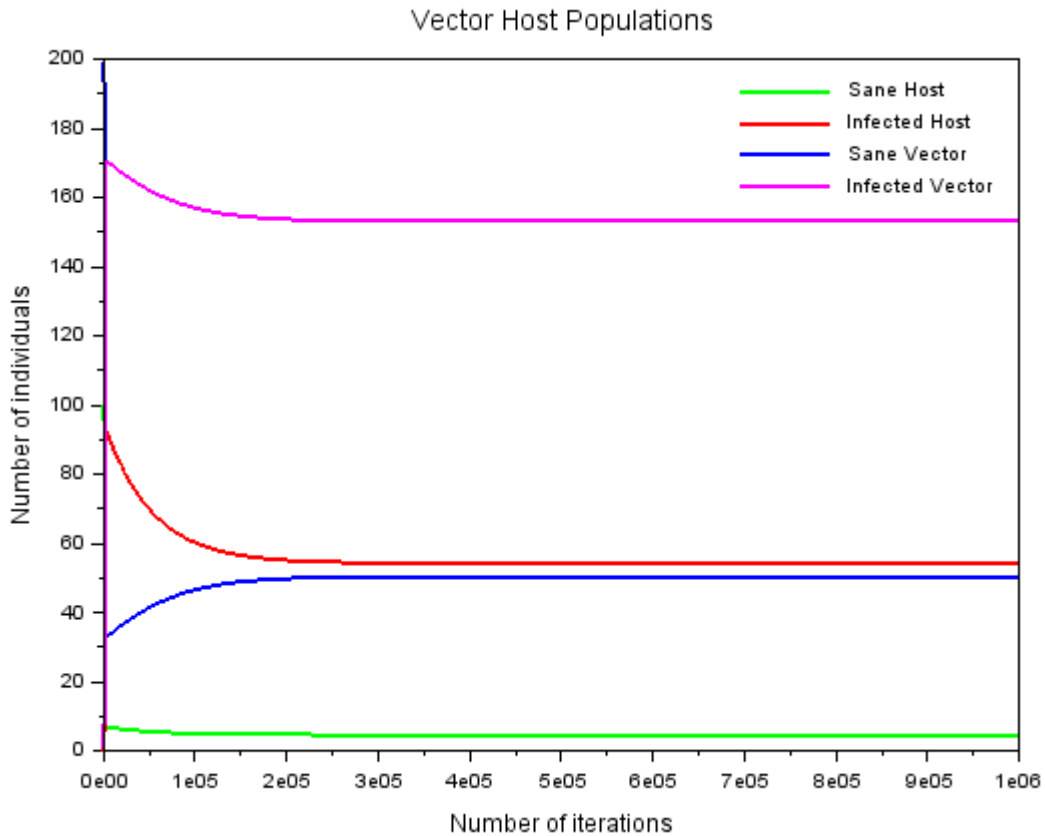


Gráfica 1: Evolución de las diferentes subpoblaciones sin vacunación.

Inicialmente se puede apreciar que tenemos tanto las poblaciones de vectores como de humanos susceptibles, teniendo inicialmente un único vector infeccioso. También se observa un rápido crecimiento de las subpoblaciones de humanos y vectores infecciosos. Esto es razonable, ya que, si sustituimos los valores de los parámetros

utilizados en la ecuación del número básico de reproducción (4.4) obtenemos un valor para el mismo de $R_0 \approx 19.74 > 1$, lo que implica que a partir de un único caso infeccioso se producirá más de un nuevo caso infeccioso.

Para observar los valores de las poblaciones en el equilibrio vamos a repetir la simulación pero con un número de iteraciones mayor (10^6). El resultado obtenido se muestra en la siguiente gráfica (Gráfica 2).



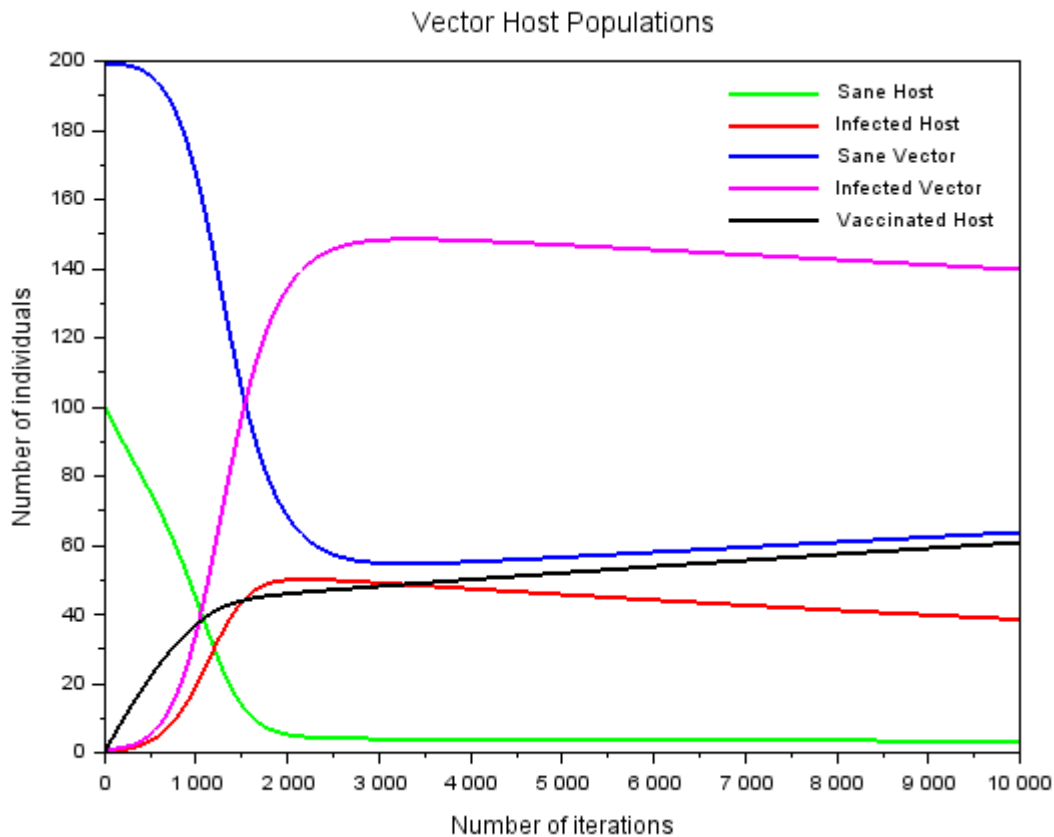
Gráfica 2: Evolución de las diferentes subpoblaciones sin vacunación.

Como se puede observar a partir de la gráfica 2, la evolución del modelo llega a una situación endémica, teniendo en el equilibrio poblaciones de ambas especies infecciosas y susceptibles. Esto concuerda con los resultados obtenidos teóricamente en el apartado 4.2.2 de este trabajo, ya que, se alcanza un equilibrio positivo en las poblaciones. Gracias a la simulación, se puede advertir que las poblaciones son estables en el equilibrio.

También se puede apreciar como la población de humanos en el equilibrio es bastante baja, esto puede ser debido a que el valor utilizado para la tasa de nacimiento $B(N)$ es inferior a la tasa de mortalidad causada por la enfermedad d , provocando una disminución en la población de humanos. Sin embargo, para las poblaciones de vectores, estos parámetros son del mismo orden, y se observa que el número total de vectores es prácticamente constante durante las iteraciones.

A continuación, con los mismos valores para los parámetros, vamos a realizar los cálculos pero añadiendo la vacunación al modelo. En concreto, vamos a utilizar una

constante de vacunación de $g = 0.05$, lo que equivale a vacunar al 5% de la subpoblación de humanos susceptibles en cada resolución del sistema de ecuaciones diferenciales.



Gráfica 3: Evolución de las diferentes subpoblaciones con una vacunación del 5%.

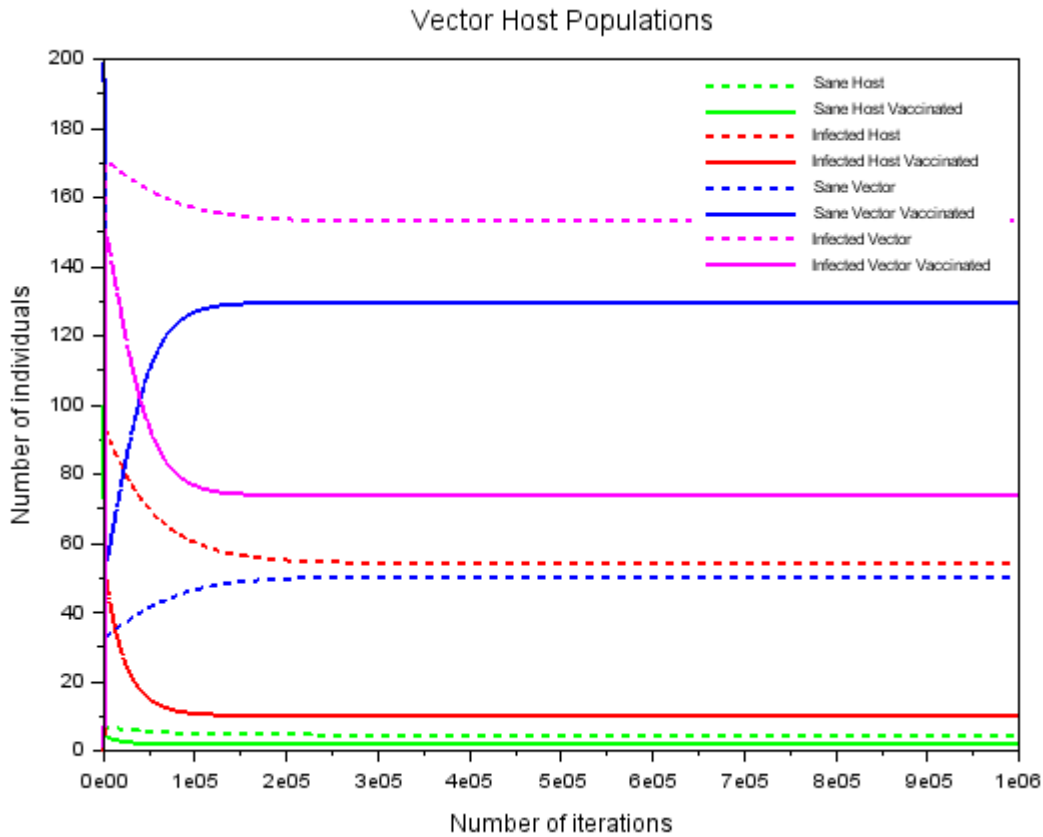
Como se puede apreciar a partir de la gráfica 3, al introducir una constante de vacunación en la población de humanos susceptibles conseguimos que la población de humanos infecciosos se reduzca considerablemente. Si lo comparamos con los resultados obtenidos de la gráfica 1, cuyo pico de infección de humanos se encuentra en torno a 90 individuos, podemos observar que el pico de infección en la población de humanos se ha reducido a un valor alrededor de 50 individuos al introducir una vacunación del 5%.

En cuanto a las poblaciones de vectores, si comparamos las gráficas 1 y 3, también se observa una disminución en el máximo valor de vectores infecciosos, tal como era de esperar al utilizar una vacunación en el modelo.

Cabe recordar que la función de vacunación empleada depende directamente de la población de humanos susceptibles (apartado 3.2 de este trabajo), de modo que inicialmente se puede apreciar como disminuye rápidamente la población de humanos susceptibles S y aumenta la de humanos vacunados W , en concordancia con las ecuaciones de nuestro modelo (4.1).

Para poder observar los puntos de equilibrio en las poblaciones con vacunación, al igual que habíamos hecho anteriormente, repetimos la misma simulación pero con un mayor

número de iteraciones (10^6). También se pondrán los datos de la gráfica 2 en la siguiente gráfica (Gráfica 4) para comparar las poblaciones en los equilibrios con y sin vacunación.



Gráfica 4: Evolución de las diferentes subpoblaciones con una vacunación del 5% (línea continua) y sin vacunación (línea discontinua).

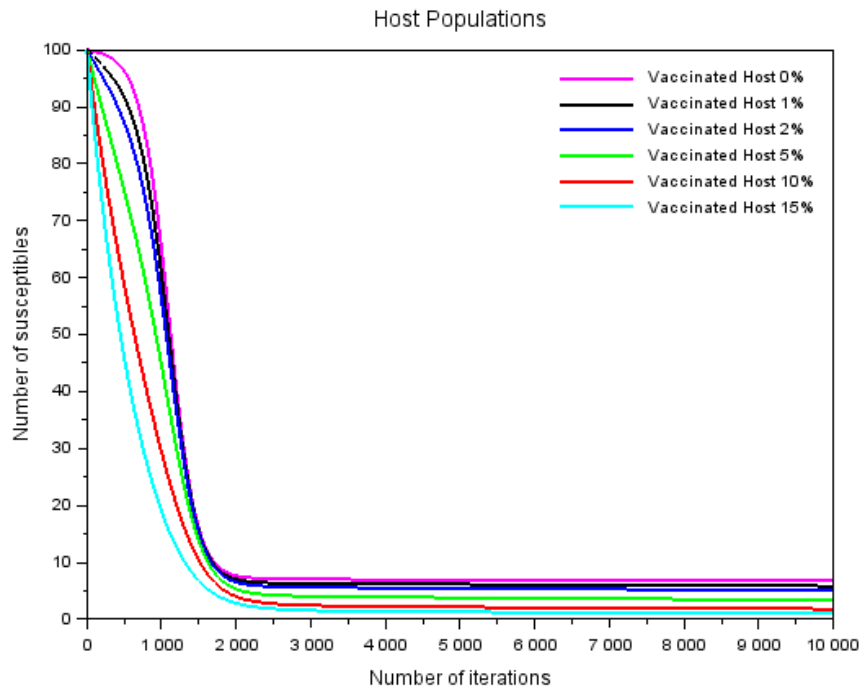
Si sustituimos los parámetros utilizados en la ecuación para R_0 (4.4) con una vacunación del 5% obtenemos un valor $R_0 \approx 1.60 > 1$. Por lo tanto, finalmente tendremos un estado endémico con poblaciones de humanos y de vectores infecciosas, que es justamente lo que se observa en los datos de la gráfica 4 (líneas continuas).

En la gráfica 4 no se han puesto los datos para la población de humanos vacunados con el objetivo de poder apreciar más claramente los resultados obtenidos con la gráfica 2 (puntos de equilibrio sin vacunación) para las poblaciones de susceptibles e infecciosos. Esto se debe a que la población de vacunados, atendiendo a su ecuación diferencial (4.1) presenta en el equilibrio un valor elevado, ya que nuestro modelo tiene una tasa de mortalidad μ muy baja (Tabla 1) en comparación con el valor de g y de la población de humanos susceptibles en el equilibrio.

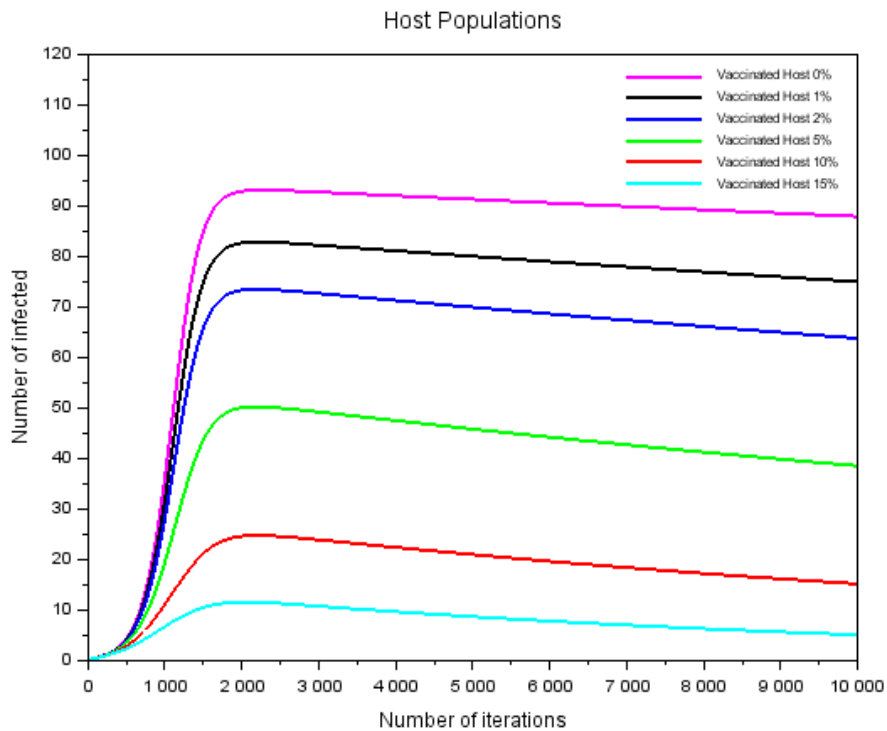
A partir de la gráfica 4, viendo las poblaciones obtenidas en el equilibrio, llegamos a la conclusión de que al añadir al modelo una vacunación del 5% se consigue que el número de humanos infecciosos se reduzca notablemente. Además, se puede apreciar que se consigue que la población mayoritaria de vectores en el equilibrio sea la de susceptibles, hecho que no se producía al no tener vacunación en el modelo.

5.2.2. Efecto de la vacunación aplicada en las poblaciones

En las siguientes gráficas (Gráficas 5, 6 y 7) se representa la evolución de la población de humanos en función de la vacunación aplicada, es decir, el tanto por ciento de la subpoblación de humanos susceptibles vacunada y su correspondiente efecto en las poblaciones de humanos infecciosos, susceptibles y vacunados.



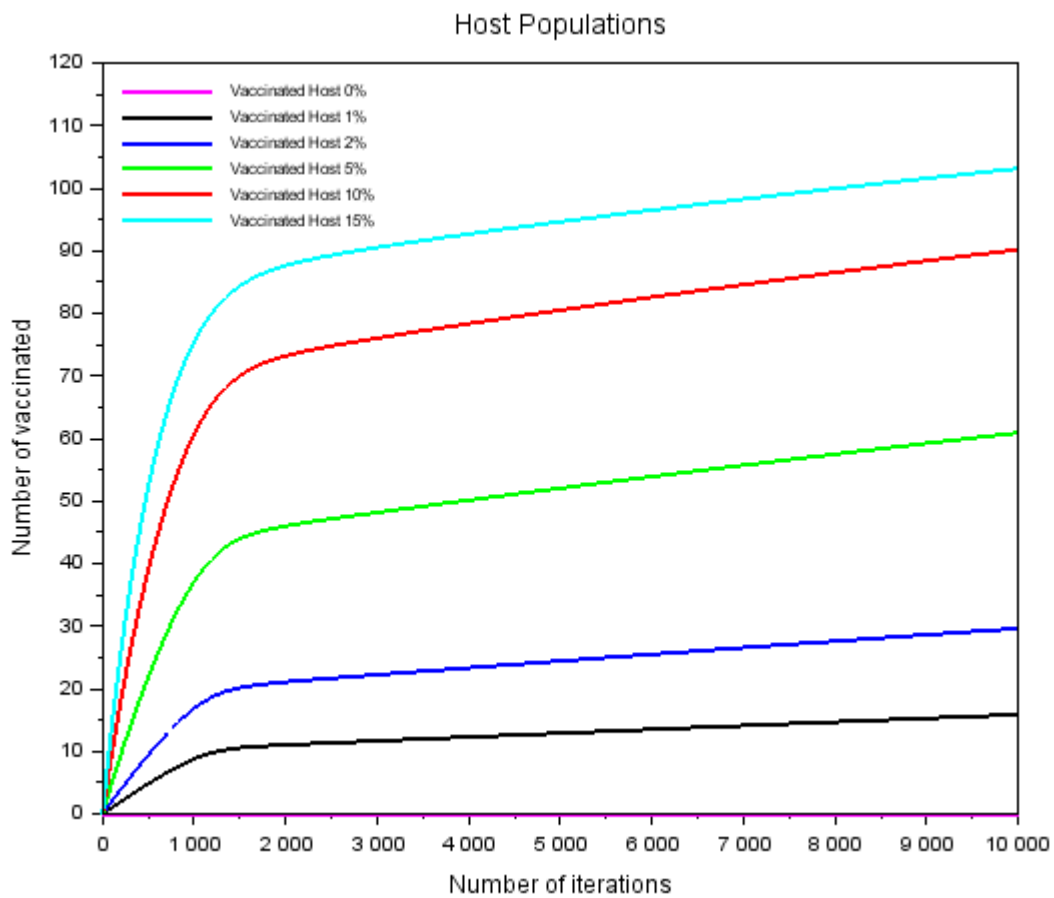
Gráfica 5: Evolución de la población de humanos susceptibles en función de la vacunación.



Gráfica 6: Evolución de la población de humanos infecciosos en función de la vacunación.

En la gráfica 5, se puede observar como a medida que aumenta la vacunación aplicada, más rápidamente disminuyen las poblaciones de humanos susceptibles, siendo menor es su valor en el equilibrio. Esto es razonable, ya que, una mayor vacunación implica una disminución más pronunciada de la población de susceptibles.

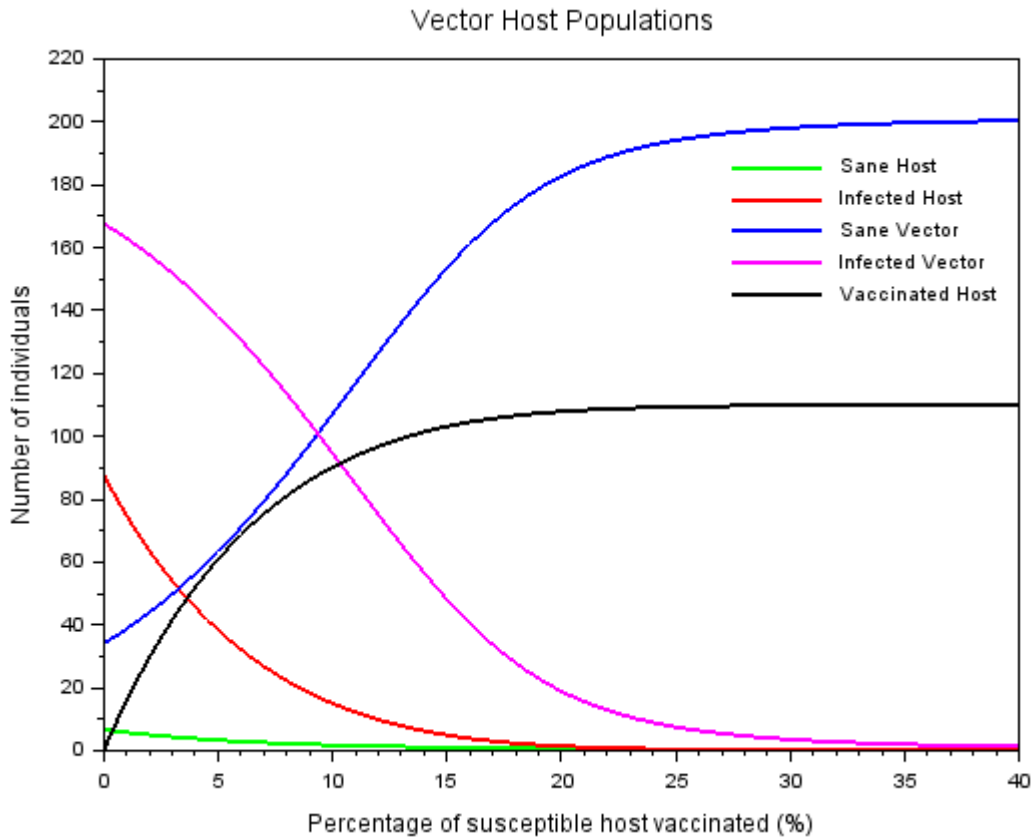
A partir de la gráfica 6, se aprecia cómo a una mayor constante de vacunación se produce un menor pico en el número de humanos infecciosos. Esto era lo esperable, debido a la forma de la ecuación diferencial para los humanos infecciosos de nuestro modelo (4.1) y al hecho de que las poblaciones de susceptibles, como se ha mencionado anteriormente, tienden a valores menores más rápido, no permitiendo que se infecte una gran parte de la población de humanos.



Gráfica 7: Evolución de la población de humanos vacunados en función de la vacunación.

En la gráfica 7 se observa cómo crece más rápido la población de humanos vacunados en función del valor de la vacunación aplicada, es decir, en función del parámetro de control g aplicado. Esto es evidente debido al término gS de la ecuación diferencial de humanos vacunados (4.1), indicando que un valor mayor de g implica un mayor número de vacunados.

Para obtener una mayor claridad de la evolución de todas las subpoblaciones del modelo en función del parámetro de control (g) utilizado, se representa en la gráfica 8 el resultado de las poblaciones obtenido tras finalizar el correspondiente número de iteraciones (10^4).



Gráfica 8: Resultado de las subpoblaciones en función de la vacunación aplicada.

A partir de la gráfica 8, y teniendo en cuenta las ecuaciones de nuestro modelo (4.1), podemos sacar las siguientes conclusiones.

En cuanto a la población de humanos: a medida que aumenta la vacunación aplicada disminuye la población de infecciosos I y crece la población de vacunados W .

Esto concuerda con lo que era de esperar del modelo, ya que a mayor parámetro de control de vacunación (g) más rápido decrece la población de susceptibles S , debido a que en su ecuación S' tiene el término $-gS$. Esto implica un crecimiento más lento de la población de infecciosos I al tener en su ecuación el término $b\beta V(S \downarrow)$, siendo S menor.

$$g \uparrow \Rightarrow \left\{ \begin{array}{l} S \downarrow \\ W \uparrow \end{array} \right\} \Rightarrow I \downarrow$$

En cuanto a la población de vectores: a medida que aumenta g , más lentamente crece la población de infecciosos, tal y como se observa en la gráfica 8, donde tenemos que prácticamente toda la población de vectores es susceptible para valores del porcentaje de vacunación superiores al 20% ($g = 0.2$).

Esto es razonable, ya que, como se ha demostrado en el punto anterior la población de humanos infecciosos crece más lentamente a medida que aumenta g . Teniendo en cuenta que la ecuación diferencial para los vectores susceptibles del sistema (4.1) contiene el término $-b\alpha(I \downarrow)M$, siendo I menor, se concluye por tanto, que la población inicial de vectores susceptibles disminuye más lentamente para valores de g crecientes.

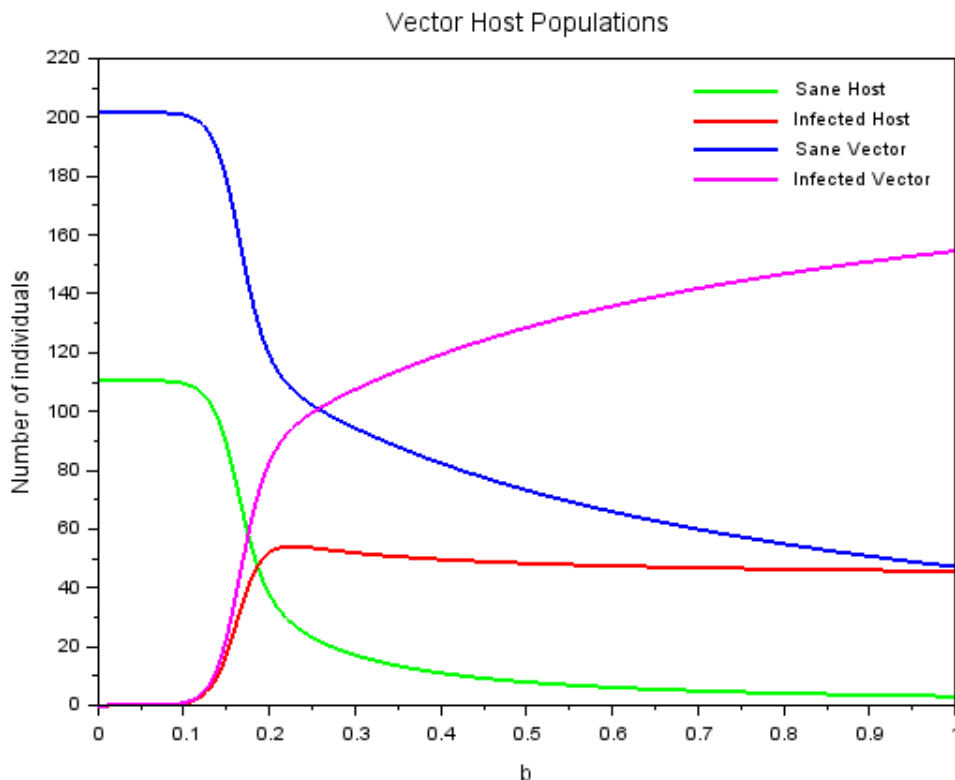
Como se ha podido observar, a valores más altos de vacunación veríamos poblaciones de mosquitos sanos cada vez mayores, ya que la transmisión de la infección entre los vectores será más lenta. Esto es debido a que la población de humanos es rápidamente vacunada y no se genera un gran número de humanos infecciosos.

No obstante, estos valores de vacunación no son razonables ya que supondrían vacunar a un gran porcentaje de la población de humanos, con su correspondiente dificultad de realización y elevado coste económico.

5.2.3. Efecto de los parámetros b , β y α en las poblaciones

El aspecto más importante en la transmisión de la infección es el número de contactos por unidad de tiempo (b) que se producen en el sistema bajo estudio. Si volvemos a la ecuación obtenida para el número básico de reproducción (4.4), vemos que b es el término más influyente ya que está como b^2 . También son importantes las probabilidades de transmisión de la enfermedad entre humano y vector (α y β).

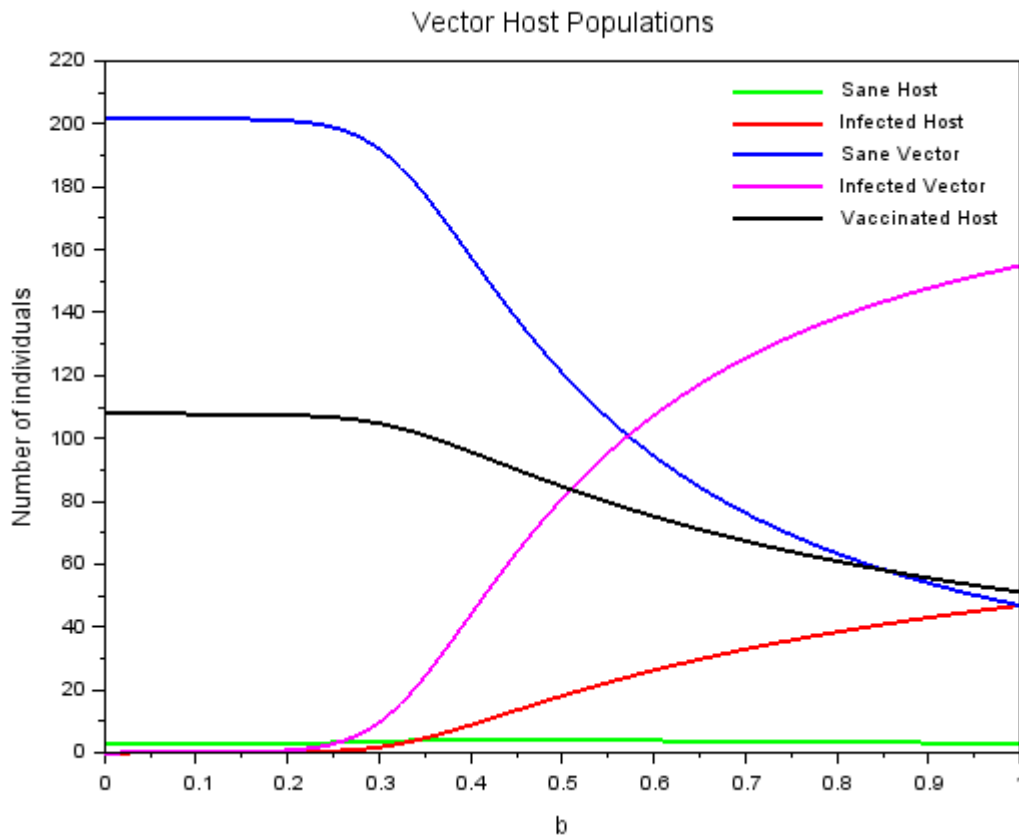
Es por esto que, en la siguiente gráfica (Gráfica 9), se recogen las diferentes poblaciones resultantes al finalizar el número de iteraciones (10^4) en función de los diferentes valores del parámetro b . También se realiza lo mismo en la gráfica 10, pero añadiendo una vacunación en la población de humanos susceptibles del 5% ($g = 0.05$).



Gráfica 9: Resultado de las subpoblaciones en función del parámetro b sin vacunación.

A partir de la gráfica 9, se observa que para valores del número de contactos per cápita $b < 0.1$ no se produce transmisión de la enfermedad después de 10^4 iteraciones. No obstante, este resultado no es verídico, ya que presenta un valor de $R_0 > 1$, si

siguiéramos iterando se apreciaría que realmente sí se infectan las poblaciones. El objetivo buscado de la gráfica 9 es apreciar el efecto de la tasa de contacto b en las diferentes poblaciones y en la transmisión de la enfermedad.



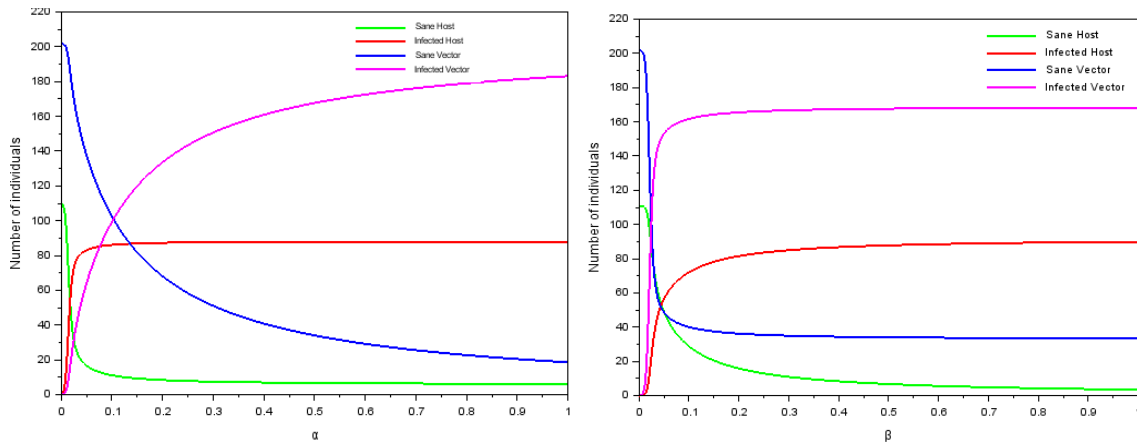
Gráfica 10: Resultado de las poblaciones en función del parámetro b con una vacunación del 5% ($g = 0.05$) de la población de humanos susceptibles.

Comparando las gráficas 9 y 10, podemos observar como al añadir vacunación al sistema, se necesita una cantidad de contactos per cápita mayor para empezar a infectar a las poblaciones ($b > 0.2$). Esto implica que la vacunación produce un efecto de contención de la infección bastante eficaz, aunque, si siguiéramos iterando finalmente se produciría transmisión de la enfermedad al ser $R_0 > 1$.

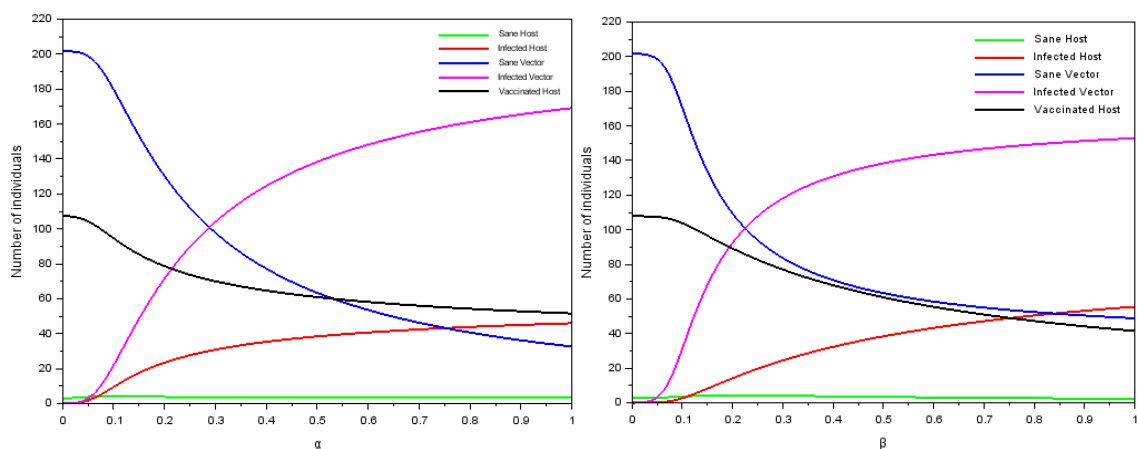
Por ejemplo, si nos fijamos en ambas gráficas en los resultados obtenidos para $b = 0.5$, se observa que al tener vacunación (gráfica 10) la población de vectores susceptibles es mayor que la de infecciosos, mientras que al no tener vacunación (Gráfica 9) predomina la población de vectores infecciosos.

En la gráfica 10, la población de humanos inmunes observada concuerda con lo que era de esperar, ya que, un mayor valor de b implica un mayor valor de R_0 y por tanto, la población de humanos infecciosos crece más rápido produciendo menores números de humanos vacunados.

En las siguientes gráficas (Gráficas 11 y 12), se recogen los resultados de las diferentes poblaciones al variar únicamente una de las dos probabilidades de transmisión (α o β), teniendo o no una vacunación constante del 5% al realizar 10^4 iteraciones.



Gráfica 11: Resultado de las subpoblaciones en función de α (izquierda) y β (derecha) sin vacunación ($g = 0$).



Gráfica 12: Resultado de las subpoblaciones en función de α (izquierda) y β (derecha) con una vacunación del 5% ($g = 0.05$).

En la gráfica 11 de la izquierda, poblaciones en función de α sin vacunación, podemos apreciar la importancia de la probabilidad de transmisión de humano infeccioso a vector susceptible proveniente de las ecuaciones diferenciales para los vectores M' y V' del sistema (4.1). Podemos observar como, para valores pequeños de α , hay una mayor dificultad de infección de los mosquitos. Esto es debido a que el término $baIM$ es pequeño y por tanto la población de vectores infecciosos crece más lentamente.

El mismo planteamiento se puede seguir con la gráfica 11 de la derecha, poblaciones en función de β sin vacunación, teniendo en cuenta que β afecta a las ecuaciones diferenciales de humanos S' y I' del sistema (4.1). Como era de esperar, para valores pequeños de β la población humana tarda más tiempo en infectarse.

Comparando las gráficas 11 y 12 de la izquierda, en función del parámetro α , se concluye que la vacunación no impide el proceso de infección de los vectores, pero si hace que éste sea más lento. Un proceso similar se aprecia si comparamos las gráficas 11 y 12 de la derecha, en este caso para la población de humanos en función del parámetro β .

Por lo tanto, aumentar b , β y/o α implica aumentar el número básico de reproducción. Este hecho implica aumentar el número de las poblaciones, tanto de humanos como de

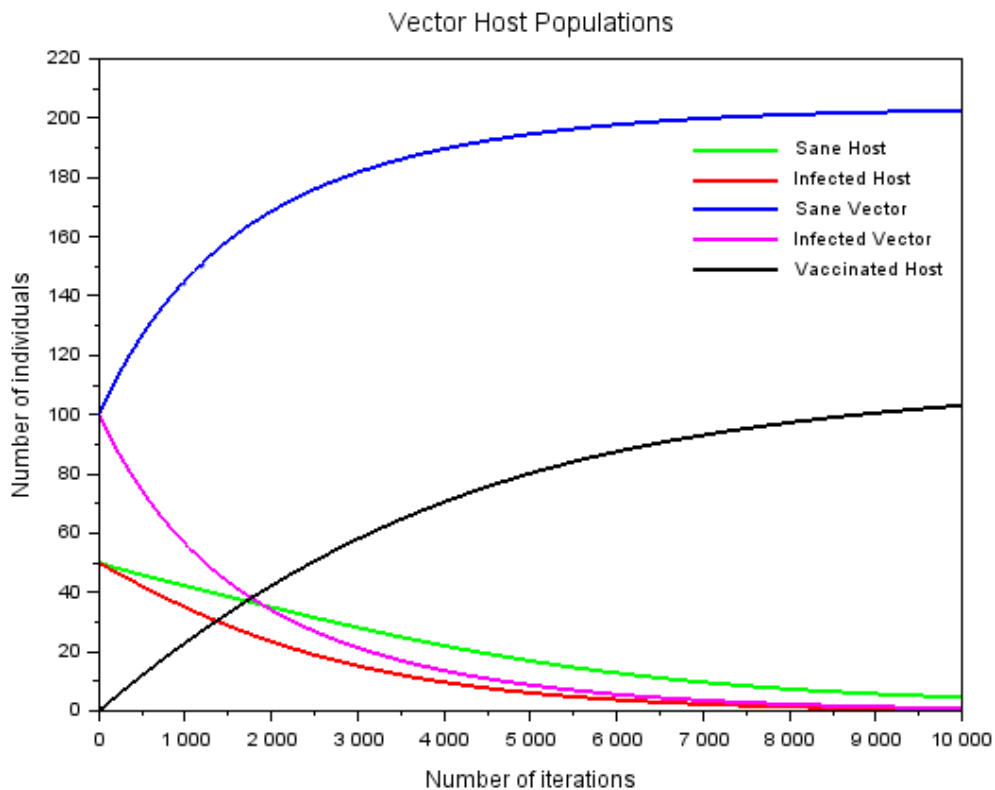
vectores infecciosos, en el punto de equilibrio endémico. Además, dicho equilibrio endémico se alcanzaría antes ya que la infección se transmitiría más rápido entre las diferentes poblaciones.

5.2.4. Equilibrio libre de enfermedad

El objetivo de este apartado es variar los parámetros y las C.I. de la Tabla 1 de forma que se cumpla que $R_0 < 1$, y por tanto, según lo visto en el apartado 4.2.1 de este trabajo, se alcance un equilibrio estable libre de enfermedad.

Utilizamos los siguientes parámetros $b = 0.2$, $\beta = \alpha = 0.1$ y $g = 0.05$, consiguiendo $R_0 \approx 0.08 < 1$. Además, con el objetivo de que se aprecie como se anulan las poblaciones de infecciosos, se modifican las condiciones iniciales de las poblaciones de modo que tengamos igual número de individuos infecciosos y susceptibles, es decir, inicialmente tenemos que $S(0) = I(0) = 50$, $W(0) = 0$ y $M(0) = V(0) = 100$.

En la siguiente gráfica (Gráfica 13) se muestra la evolución de las poblaciones con una vacunación del 5% ($g = 0.05$).



Gráfica 13: Evolución de las poblaciones con una vacunación del 5% ($g = 0.05$).

En la gráfica 13, como era de esperar al ser $R_0 < 1$, se aprecia como las poblaciones de infecciosos decrecen rápidamente hasta anularse, quedando en el equilibrio únicamente poblaciones de susceptibles y humanos vacunados, esto se debe a que un individuo infeccioso será sustituido por menos de un nuevo caso infeccioso.

Estos resultados experimentales concuerdan con el equilibrio estable P_3 calculado analíticamente para valores $R_0 < 1$ del apartado 4.2.1 de este trabajo.

6. Conclusiones y perspectivas de extensión del trabajo

Se ha estudiado un modelo epidémico determinístico que permite representar la dinámica de transmisión de enfermedades infecciosas entre dos especies, en concreto, se ha analizado la relación entre las poblaciones de humanos y de vectores frente a la enfermedad de la malaria.

Nos hemos familiarizado con los parámetros utilizados en nuestro modelo epidémico, entendiendo los términos que forman parte de cada una de las ecuaciones diferenciales de nuestro sistema. Asimismo, se han comprendido las relaciones existentes entre las diferentes subpoblaciones.

Con el objetivo de representar más fielmente la realidad, se ha utilizado una tasa de nacimiento no lineal para las poblaciones [23], evitando así que se produzca un crecimiento incontrolado de las mismas. También se ha incorporado al modelo una función de vacunación dependiente de la población de humanos susceptibles.

Siguiendo la notación de Driessche y Watmough [18], se ha calculado el número básico de reproducción R_0 de nuestro modelo, demostrando que depende de la vacunación empleada, siendo menor su valor cuanto mayor sea el parámetro de control g utilizado. Este hecho permite eliminar asintóticamente la infección con mayores tasas toleradas de virulencia de la infección si se vacuna que si no se hace.

A partir de los cálculos realizados en el apartado 4.2.1. (Puntos de equilibrio libres de enfermedad), llegamos a la conclusión de que se si se utilizan tasas de mortalidad tanto de vector como de humano mayores que sus respectivas tasas de natalidad se alcanza un equilibrio estable en el que desaparecen las poblaciones. En este apartado también se ha demostrado analíticamente que se alcanzará un equilibrio libre de enfermedad siempre y cuando $R_0 < 1$, y que éste será asintóticamente estable. Esto último también se ha contrastado experimentalmente.

Para valores de $R_0 > 1$, se ha comprobado que existe un equilibrio positivo ya que un único individuo infeccioso será reemplazado por más de un nuevo caso infeccioso. Además, mediante las simulaciones se ha demostrado que este equilibrio existe y es estable, presentando valores de poblaciones infecciosas y susceptibles en el equilibrio.

A partir de las gráficas obtenidas, se llega a la conclusión de que la vacunación representa una herramienta muy eficaz de contención de la enfermedad, ya que disminuye el número de humanos infecciosos dificultando con ello la propagación de la enfermedad tanto en la población de vectores como en la de humanos.

En ausencia de vacunación se ha comprobado, a raíz de la fórmula para R_0 y de las simulaciones obtenidas, que una manera viable de ralentizar la propagación de la enfermedad en ambas poblaciones sería disminuir la tasa de contacto b , o en su defecto disminuir las probabilidades de transmisión de la enfermedad α y β . Además, al mismo

tiempo, se conseguiría reducir también el número de humanos y vectores susceptibles en el equilibrio endémico.

Nuestro modelo epidémico tolera una gran variedad de modificaciones, posibilitando de esta manera profundizar más en los diferentes factores que influyen en la transmisión de la enfermedad. Por mencionar algunos futuros trabajos, se podría tener en cuenta la edad de los humanos frente a la resistencia a ser infectados o la estacionalidad en el crecimiento de las poblaciones de vectores.

Sería muy interesante realizar una modificación extra a nuestro modelo permitiendo la reincorporación de humanos vacunados a la población de humanos susceptibles, es decir, dotar a la población vacunada de una inmunidad temporal, pasada la cual, sus individuos volverían a ser susceptibles a la infección.

También se podría utilizar una vacunación impulsiva, es decir, que sólo se aplicara en caso de alcanzarse un número determinado en la población de humanos infecciosos. Su implementación en nuestro modelo sería utilizar grandes esfuerzos de vacunación en periodos muy cortos de tiempo.

De esta forma tendríamos un modelo que representaría el efecto real de una vacuna en un individuo, reflejando una posible infección posterior a ser vacunado o una medida de control bajo unas condiciones determinadas.

7. Bibliografía

- [1] M.J. Keeling; P. Rohani, *“Modeling infectious diseases in humans and animals”*. Princeton university press, (2008). ISBN: 978-0-691-11617-4
- [2] R. Ross, *“The Prevention of malaria”*. 2nd edition, John Murray, London (1911).
- [3] W.O. Kermack; A.G. McKendrick, *“A contribution to the mathematical theory of epidemics”*. The royal society of London, no. 115, pp. 700-721, (1927). DOI: 10.1098/rspa.1927.0118
- [4] Z. Qju, *“Dynamical behavior of a vector-host epidemic model with demographic structure”*. Computers and Mathematics with applications, no. 56, pp.3118-3129 (2008). DOI: 10.1016/j.camwa.2008.09.002
- [5] M.E. Gurtin; R.C. McCamy, *“Non-linear Age-dependent population Dynamics”*. Carnegie-Mellon university, Pittsburgh (1974).
- [6] Y. Cai; Y. Kang; M. Banerjee; W. Wang, *“Complex dynamics of a host parasite model with both horizontal and vertical transmissions in a spatial heterogeneous environment”*. Elsevier (2017). DOI: 10.1016/j.nonrwa.2017.10.001
- [7] M.H. Craig; R.W. Snow; D. leSueur, *“A climate based distribution model of malaria transmission in Sub-Saharan Africa”*. Elsevier Science (1999).
- [8] K.P. Paaijmans et al., *“Influence of climate on malaria transmission depends on daily temperature variation”*. Ohio state university (2010). DOI: 10.1073/pnas.1006422107
- [9] J. Tumwiine; J.Y.T. Mugisha; L.S. Luboobi, *“A mathematical model for the dynamics of malaria in a human host and mosquito vector with temporary immunity”*. Applied mathematics and computation, no. 189, pp. 1953-1965, (2007).
- [10] N. Chitniss et al., *“Comparing the Effectiveness of Malaria Vector-Control Interventions Through a Mathematical Model”*. J. Trop. Med. Hyg., no. 83, pp. 230–240, (2010). DOI:10.4269/ajtmh.2010.09-0179
- [11] N. Chitniss et al., *“A mathematical model for the dynamics of malaria in mosquitoes feeding on a heterogeneous host population”*. J. Biological Dynamics (2008). DOI: 10.1080/17513750701769857
- [12] R.N. Riobello, *“On some new mathematical models for infective disease: analysis, equilibrium, positivity and vaccination controls”*. Thesis, University of Basque country, ZTF-FCT (september 2015).
- [13] M. De la Sen; R. Nistal; S.A. Quesada; A. Ibeas, *“A switched multicontroller for an SEIADR epidemic model with monitored equilibrium points and supervised transients and vaccination costs”*. Springer (2018). DOI: 10.1186/s13662-018-1839-9
- [14] M. De la Sen; S.A. Quesada, *“On vaccination control tools for a general SEIR Epidemic Model”*. 18th Mediterranean Conference on Control & Automation (june 2010).
- [15] M. De la Sen; A. Ibeas; S.A. Quesada; R. Nistal, *“On a New Epidemic Model with Asymptomatic and Dead-Infective Subpopulations with Feedback Controls Useful for Ebola Disease”*. Discrete dynamics in Nature and society (2017). DOI: 10.1155/2017/4232871
- [16] S.A. Quesada; M. De la Sen; R. Nistal, *“On Vaccination Strategies for a SISV Epidemic Model Guaranteeing the Nonexistence of Endemic Solutions”*. Discrete dynamics in Nature and society (2018). DOI: 10.1155/2018/9484121
- [17] U. Saralegui; M. De la Sen; S.A. Quesada, *“A Feedback Vaccination Law For An SIR Epidemic Model: A Case Study”*. Dept. of Electricity and Electronics, UPV/EHU (2016).

- [18] P. Driessche; J. Watmough, *“Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission”*. Elsevier, Mathematical Biosciences 180 pág. 29-48 (2002).
- [19] M.C.H. Jong; O. Diekmann; H. Heesterbeek, *“How does transmission of infection depend on population size?”* Research Gate, (january 1994).
- [20] F. Brauer; P. Driessche; J. Wu, *“Mathematical Epidemiology”*. Springer, (2008).
DOI: 10.1007/978-3-540-78911-6 ISBN: 978-3-540-78910-9
- [21] O. Diekmann; J.A.P. Heesterbeek, *“Mathematical epidemiology of infectious diseases”*. Ed. John Wiley & Son (2000). ISBN: 0-47198682-9
- [22] F. Brauer et al., *“Modelos para la propagación de enfermedades infecciosas”*. Universidad Autónoma de occidente, Cali (2015). ISBN: 978-958-8713-65-6.
- [23] K. Cooke; P. Driessche; X. Zou, *“Interaction of maturation delay and nonlinear birth in population and epidemic models”*, J. of mathematical biology no. 39, pp. 332-352 (1999).
- [24] P.C. Loeches, *“Control de fluctuaciones en sistemas dinámicos discretos: aplicaciones a dinámica de poblaciones”*. Tesis doctoral, ETSI Industriales, UNED, pp. 41-59, (2016).
- [25] *“INE”*, tasa de mortalidad (2017). Ref: <https://www.ine.es/>
- [26] G. Macdonald et al., *“The epidemiology control of malaria”*. Oxford university press, (1957).
- [27] W. Gu et al., *“An individual-based model of Plasmodium falciparum malaria transmission on the coast of Kenya”*. Royal society of tropical medicines and hygiene no. 97, pp. 43-50 (2003).
- [28] D.L. Smith; F.E. McKenzie, *“Statics and dynamics of malaria infection in Anopheles mosquitoes”*. Malaria journal vol. 3:13, (2004). DOI: 10.1186/1475-2875-3-13
- [29] A.L. Menach; F.E. McKenzie; A. Flahault; D.L. Smith, *“The unexpected importance of mosquito oviposition behaviour for malaria: non-productive larval habitats can be sources for malaria transmission”*. Malaria journal (2005).DOI: 10.1186/1475-2875-4-23
- [30] M. Derouich; A. Boutayeb; E.H. Twizell, *“A model for dengue fever”*. Biomedical Engineering Online, (2003).
- [31] K. Dietz, *“A malaria model tested in the African Savannah”*. Research Gate (february 1974).
- [32] *“OMS”* (Organización Mundial de la Salud). Ref: <https://www.who.int/es>
- [33] S. Ruan; D. Xiao; J.C. Beier, *“On the delayed Ross-Macdonald model for malaria transmission”*. Mathematical biology no. 70, pp. 1098-1114, (2008).
DOI: 10.1007/s11538-007-9292-z
- [34] J.L. Aron, *“Mathematical modeling of immunity to malaria”*. Mathematical biosciences no. 90, pp. 385-396, (1988).
- [35] H. Ishikawa et al., *“A mathematical model for the transmission of Plasmodium vivax malaria”*. Parasitology International no. 52, pp. 81-93, (2003).
- [36] M.J. Wonham; T.C. Beck; M.A. Lewis, *“An epidemiological model for West Nile virus: invasion analysis and control applications”*. The royal society, (2004).
DOI: 10.1098/rspb.2003.2608